

Corso integrato: **ANATOMIA e FISIOLOGIA**

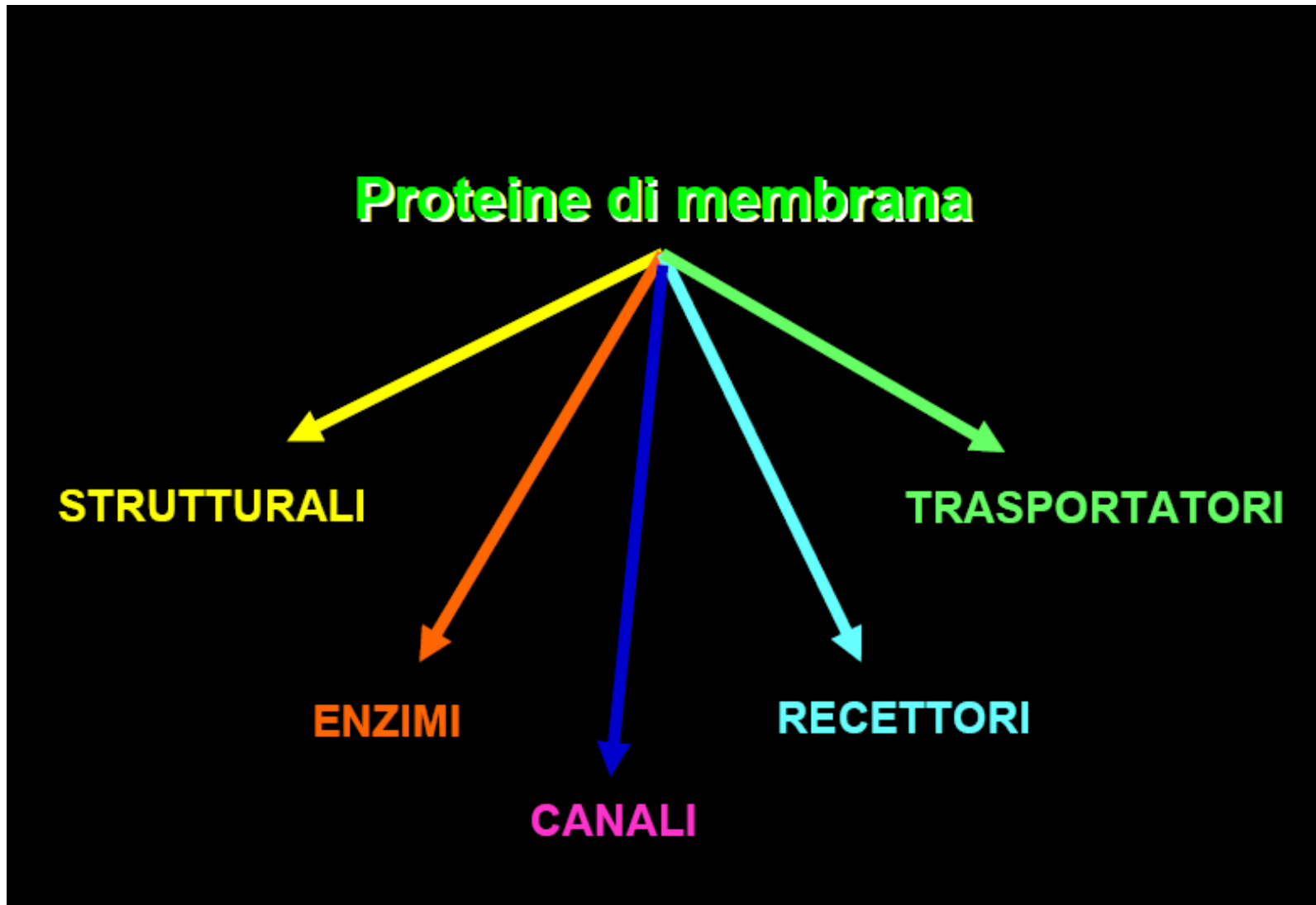
FISIOLOGIA APPLICATA

Canali ionici; potenziale di membrana

GB Lobreglio

*U.O.C. PATOLOGIA CLINICA
ASL LECCE P.O. "VITO FAZZI"*

Tipologie di proteine della membrana cellulare



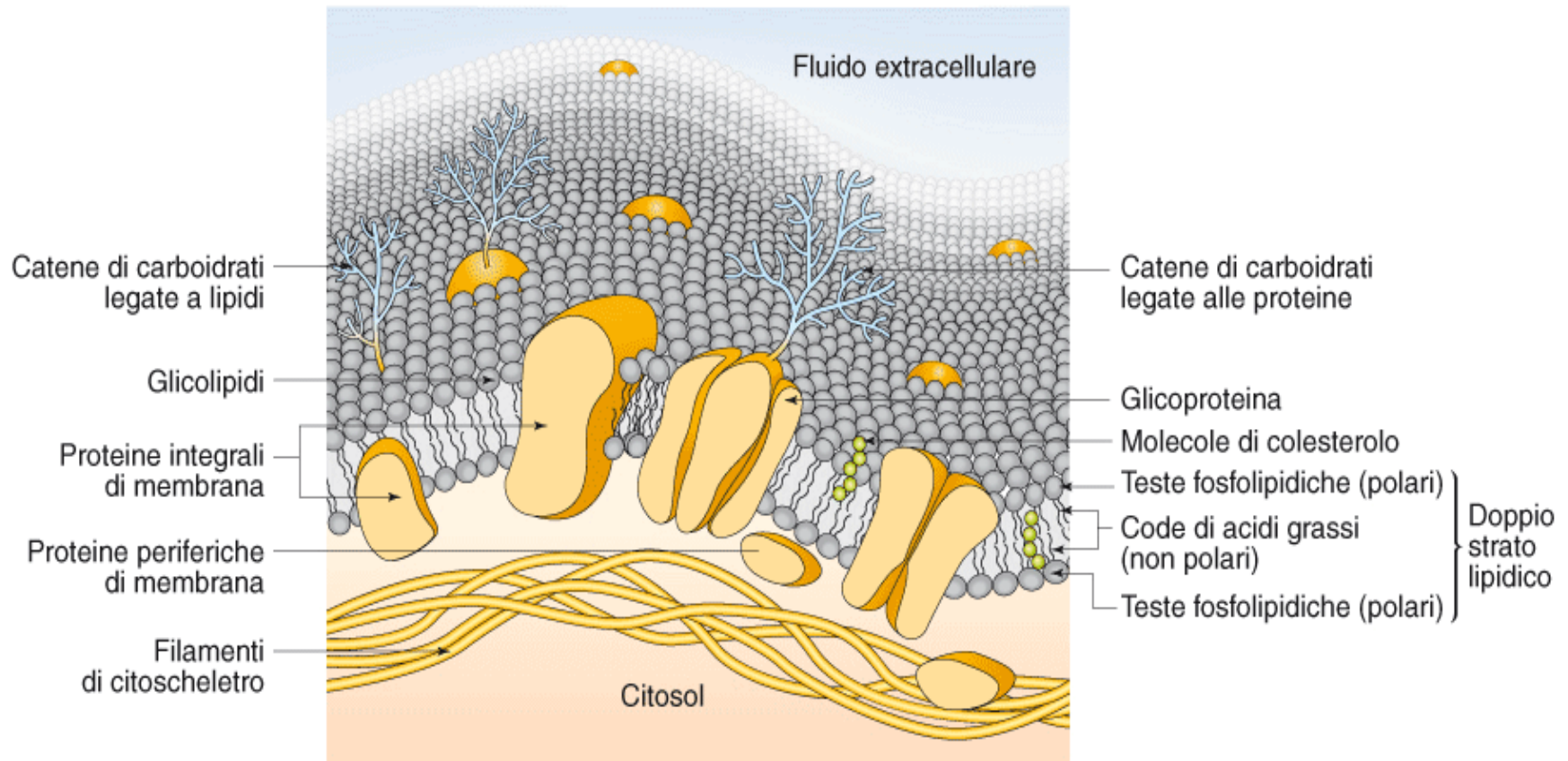


Figura 3.1

Struttura della membrana cellulare.

Canali ionici

- I flussi ionici attraverso le membrane citoplasmatiche rivestono importanza fondamentale nella fisiologia delle cellule in quanto determinano e regolano numerose funzioni di grande importanza per l'organismo umano
- Tra i molteplici meccanismi in grado di generare flussi ionici attraverso le membrane cellulari un ruolo di primo piano spetta ai canali ionici, proteine integrali di membrana che attraversano da parte a parte il doppio strato fosfolipidico della membrana e circoscrivono un poro idrofilo, rendendo possibile un flusso ionico a velocità particolarmente elevata (fino a 10^8 ioni al secondo) e senza alcuna spesa energetica
- Mutazioni puntiformi dei geni che codificano per i canali ionici di membrana possono determinare malattie molto gravi denominate genericamente canalopatie

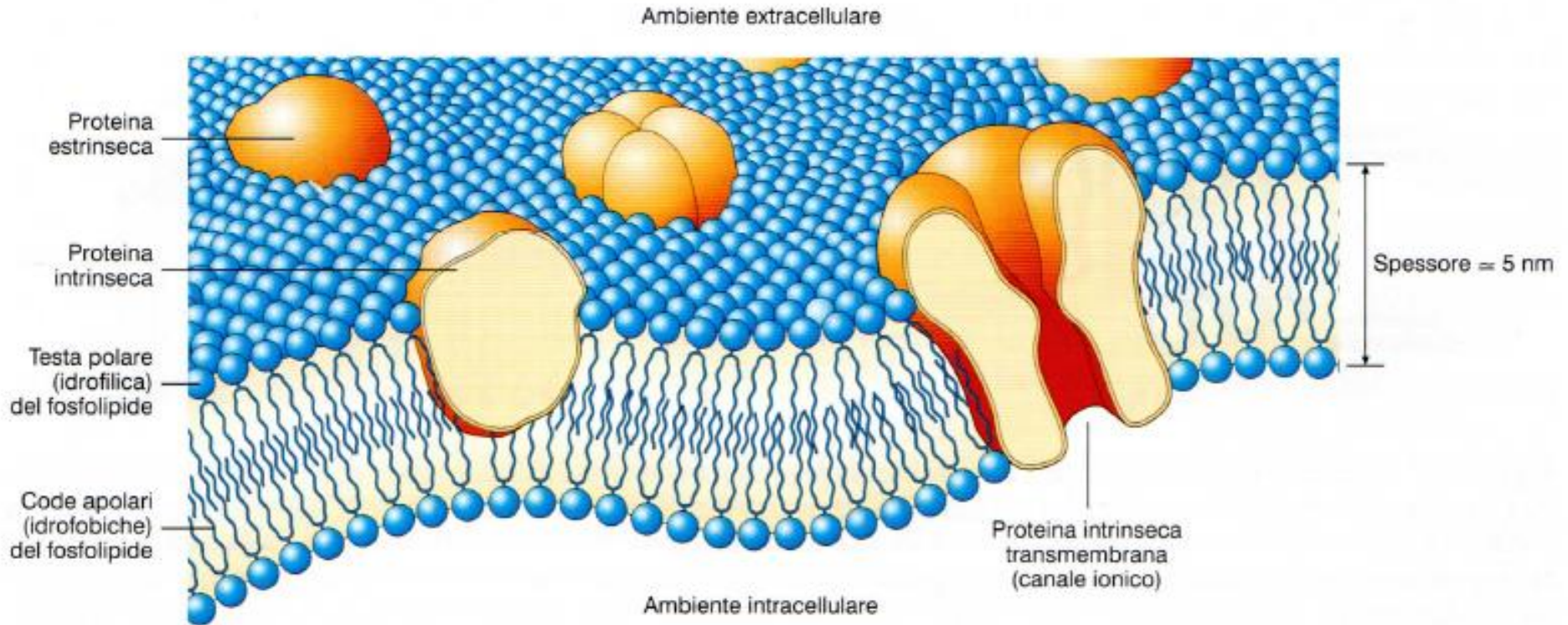


Figura 3.1 Canali ionici. Essi rappresentano la via prevalentemente utilizzata dagli ioni per transitare attraverso la membrana cellulare. Sono costituiti da grosse macromolecole proteiche che attraversano da parte a parte il doppio strato fosfolipidico (proteine transmembrana).

Heritable Diseases of Ion Channels.

TABLE 1. HERITABLE DISEASES OF ION CHANNELS.

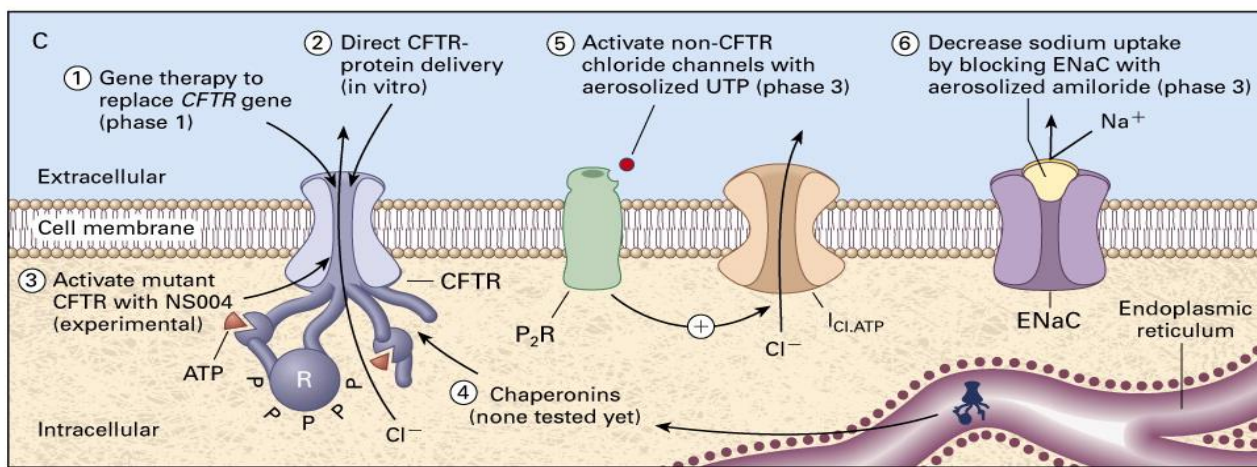
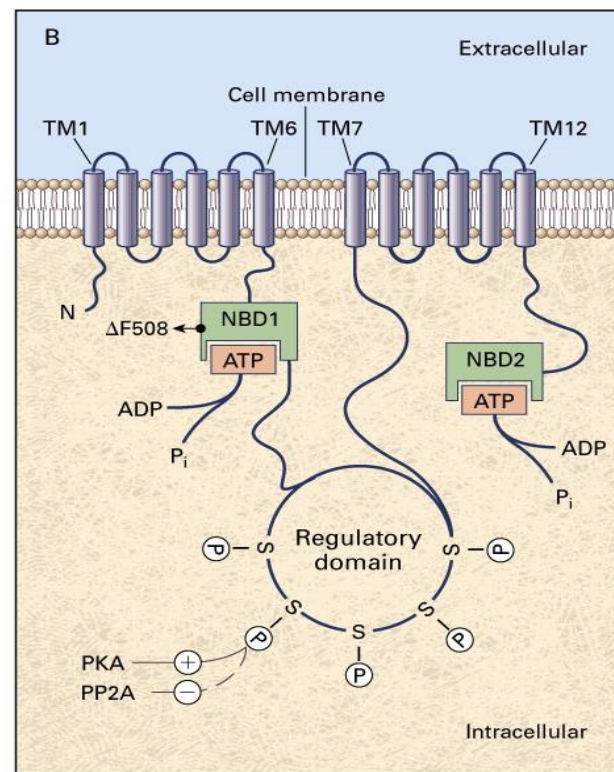
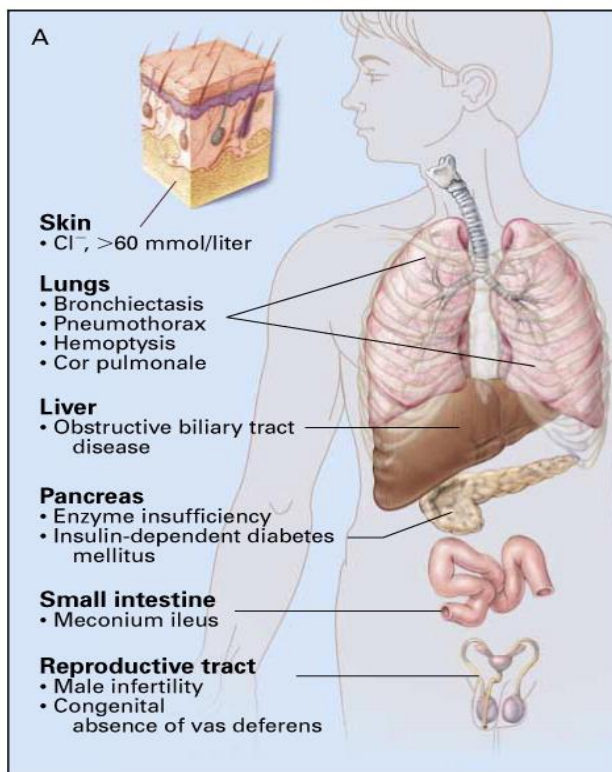
DISEASE	MODE OF INHERITANCE*	ION-CHANNEL GENE (TYPE)	CHROMOSOME LOCATION	NO. OF AMINO ACIDS	COMMON MUTATION†
Cystic fibrosis	AR	<i>CFTR</i> (epithelial chloride channel)	7q	1480	ΔF508 (70 percent of cases) and >450 other defined mutations
Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy	AR	<i>SUR1</i> (subunit of ATP-sensitive pancreatic potassium channel)	11p15.1	1582	Truncation of NBD2 (nucleotide-binding domain 2)
Hypercalcemic nephrolithiasis (Dent's disease)	X-linked	<i>CLCN5</i> (renal chloride channel)	Xp11.22	746	1 intragenic deletion, 3 nonsense, 4 missense, 2 donor splice, 1 microdeletion
Liddle's syndrome (hereditary hypertension; pseudoaldosteronism)	AR	<i>ENaC</i> (epithelial sodium channel) α subunit β subunit γ subunit	12p 16p 16p	1420 640 649	R564stop, P616L, Y618H (all in β subunit); premature stop codon in β and γ subunits; C-terminal truncation
Long-QT syndrome (cardiac arrhythmia)	AD				
LQT1		<i>KVLQT1</i> (cardiac potassium channel)	11p15.5	581	1 intragenic deletion, 10 missense
LQT2		<i>HERG</i> (cardiac potassium channel)	7q35-36	1159	2 intragenic deletions, 5 missense
LQT3		<i>SCN5A</i> (cardiac sodium channel)	3p21-24	2016	ΔKQP1505-1507, N1325S, R1644H
Myopathies					
Becker's generalized myotonia	AR	<i>CLCN1</i> (skeletal-muscle chloride channel)	7q35	988	D136G, F413C, R496S
Central core storage disease	?	<i>RYR1</i> (ryanodine calcium channel)	19q13.1	5032	R163C, I403M, Y522S, R2434H
Congenital myasthenic syndrome	?	<i>nAChR</i> (nicotinic acetylcholine receptor) ε subunit α subunit (slow channel)	17p 2q	473 457	T264F, L269F G153S
Hyperkalemic periodic paralysis	AD	<i>SCN4A</i> (skeletal-muscle sodium channel)	17q23-25	1836	T698M, T704M, M1585V, M1592V
Hypokalemic periodic paralysis	AD	<i>CACNL1A3</i> (dihydropyridine-sensitive calcium channel)	1q31-32	1873	R528H, R1239H
Malignant hyperthermia	AD	<i>RYR1</i>	19q13.1	5032	G341R, G2433R
Masseter-muscle rigidity (succinylcholine-induced)	?	<i>SCN4A</i>	17q23-25	1836	G1306A
Myotonia levior	AD	<i>CLCN1</i>	7q35	988	Q552R
Paramyotonia congenita	AD	<i>SCN4A</i>	17q23-25	1836	V1293I, G1306V, T1313M, L1433R, R1448C, R1448H, V1589M
Pure myotonias (fluctuations, permanent, acetazolamide-responsive)	AD	<i>SCN4A</i>	17q23-25	1836	S804F, G1306A, G1306E, I1160V
Thomsen's myotonia congenita	AD	<i>CLCN1</i>	7q35	988	D136G, G230E, I290M, P480L

*AR denotes autosomal recessive, and AD autosomal dominant.

†Missense mutations are represented by the standard nomenclature (AxxxB, meaning that at amino acid position xxx, amino acid A has been replaced by amino acid B).



Cystic Fibrosis and CFTR.



Ion Channels and Drugs That Affect Them.

TABLE 2. ION CHANNELS AND DRUGS THAT AFFECT THEM.

Calcium channels

Antianginal drugs (amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)

Antihypertensive drugs (amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, verapamil)

Class IV antiarrhythmic drugs (diltiazem, verapamil)

Sodium channels

Anticonvulsant drugs (carbamazepine, phenytoin, valproic acid)

Class I antiarrhythmic drugs

IA (disopyramide, procainamide, quinidine)

IB (lidocaine, mexiletine, phenytoin, tocainide)

IC (encainide, flecainide, propafenone)

Diuretic drugs (amiloride)

Local anesthetic drugs (bupivacaine, cocaine, lidocaine, mepivacaine, tetracaine)

Chloride channels

Anticonvulsant drugs (clonazepam, phenobarbital)

Hypnotic or anxiolytic drugs (clonazepam, diazepam, lorazepam)

Muscle-relaxant drugs (diazepam)

Potassium channels

Antidiabetic drugs (glipizide, glyburide, tolazamide)

Antihypertensive drugs (diazoxide, minoxidil)

Class III antiarrhythmic drugs (amiodarone, dofetilide, dofetilide, N-acetylprocainamide, sotalol)

Drugs that open potassium channels (adenosine, aprikalim, levromakalim, nicorandil, pinacidil)

Canali ionici- **struttura**

- Sono macromolecole di natura glicoproteica costituite da proteine integrali di membrana di grandi dimensioni, legate sul versante extracellulare a gruppi di carboidrati
- Risultano quasi sempre formati da diverse subunità che circoscrivono un poro idrofilo attraverso il quale transitano gli ioni
- Le subunità possono essere identiche (omomeri) come nei canali del potassio voltaggio-dipendenti o diverse (eteromeri), come nei canali del calcio; gli eteromeri possono svolgere funzioni complementari tra loro (alcuni costituiscono il poro idrofilo, altri hanno funzioni modulatorie)
- Ogni subunità è costituita da una lunga sequenza aminoacidica spesso organizzata in domini formati, a loro volta, da segmenti con struttura ad α -elica che attraversano la membrana da parte a parte e che sono uniti tra loro da anse in cui si trovano siti specifici la cui fosforilazione modula la funzione del canale

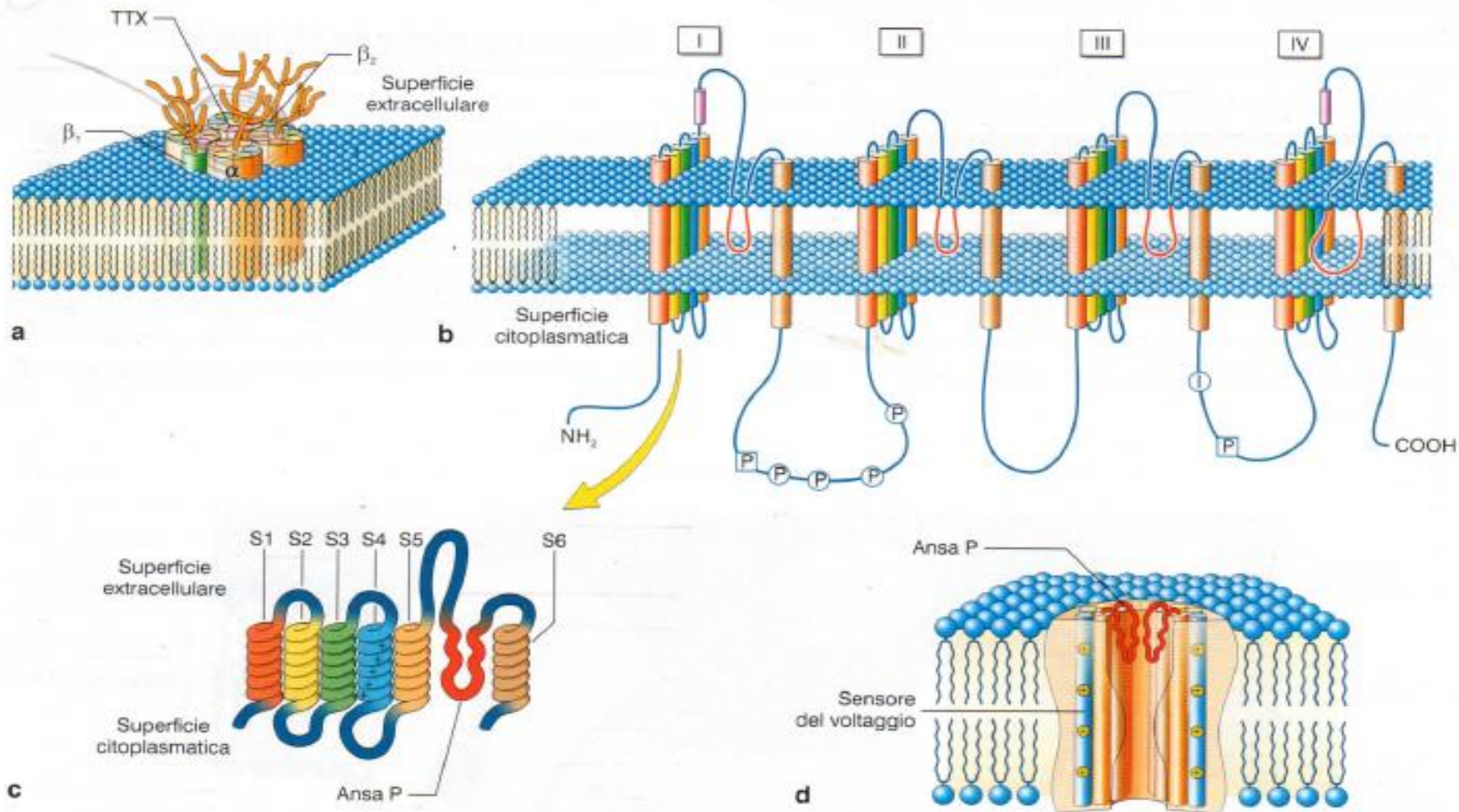
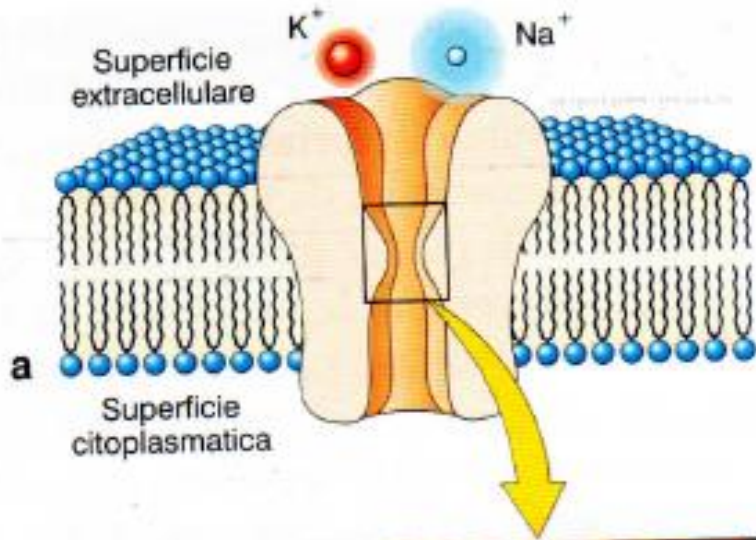


Figura 3.2 Struttura dei canali ionici. **a**, La macromolecola proteica che forma il canale ionico risulta costituita solitamente da diverse subunità che circoscrivono un poro idrofilo attraverso il quale transitano gli ioni. Nelle figure è rappresentato un canale voltaggio-dipendente per il sodio, formato da una subunità α e da due subunità β (β_1 e β_2). **b**, La subunità α è formata, a propria volta, da una lunga sequenza aminoacidica organizzata in quattro domini (I-IV) ciascuno dei quali è costituito da sei segmenti (S1-S6) con struttura ad α -elica che attraversano la membrana da parte a parte. **c**, **d**, Il segmento S4 rappresenta il sensore del voltaggio, mentre l'ansa che collega i segmenti S5 e S6 contiene una sequenza aminoacidica che va a formare il filtro di selettività del canale (ansa P). TTX, sito di legame per la tetrodotossina che blocca il canale del sodio; P, siti di fosforilazione del canale da parte delle proteinchinasi; I, ansa intracitoplasmatica posta tra i domini III e IV responsabile dell'inattivazione del canale.

Canali ionici- **selettività**

- **Caratteristica fondamentale dei canali ionici è la capacità di selezionare la o le specie ioniche a cui sono permeabili**
- **Alcuni canali ionici (voltaggio-dipendenti) sono dotati di alta selettività; altri si lasciano attraversare da diversi tipi di ioni (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), come accade in diversi canali regolati da ligandi**
- **La selettività, unitamente alla specificità dei meccanismi di attivazione di ciascun gruppo di canali e alla loro disomogenea distribuzione nei diversi tipi cellulari, rende possibile la generazione di segnali elettrici alquanto specifici nei vari distretti**
- **La selettività dipende da interazioni fisico-chimiche che si generano tra specifiche regioni del canale (aminoacidi polari) che costituiscono uno specifico filtro molecolare e lo ione, nonché dalla corona di molecole di H_2O e dalle forze elettrostatiche che si stabiliscono tra ioni ed aminoacidi del canale**



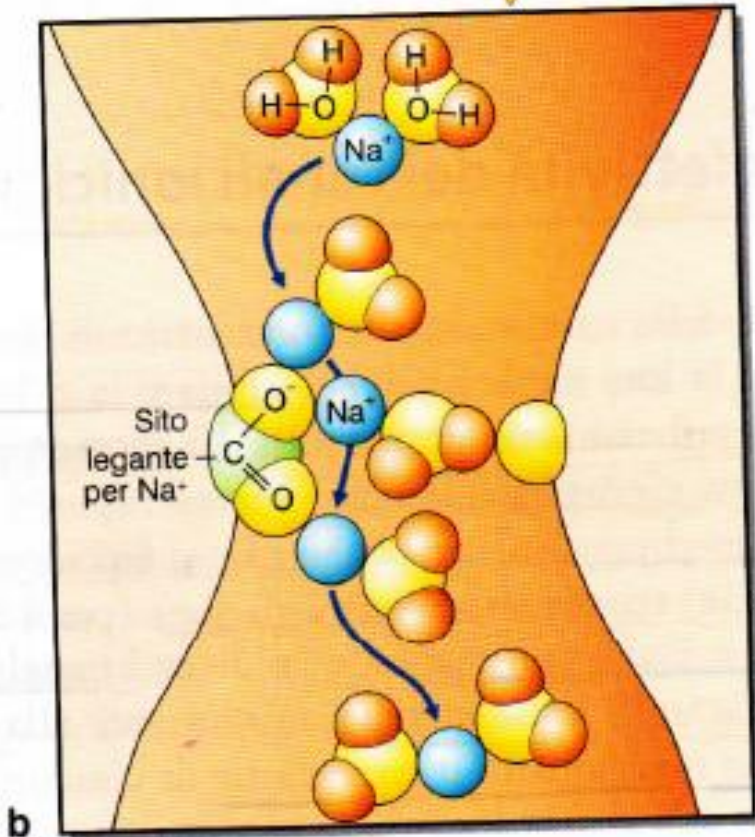
SELETTIVITA' DEI CANALI IONICI

A

Gli ioni sono circondati da una corona di molecole di acqua di dimensioni tanto più grandi quanto maggiore è la concentrazione della carica elettrica. Se si confrontano gli ioni sodio e potassio, entrambi possiedono la stessa carica elettrica ma, avendo lo ione sodio dimensioni minori, la sua carica elettrica risulta più concentrata e, quindi, la nuvola di molecole di acqua che lo circonda risulta più grande di quella dello ione potassio

B

Gli ioni interagiscono con residui aminoacidici presenti nel lume del canale (filtro di selettività)



Canali ionici **passivi** e ad **accesso variabile**

- I **canali passivi**, pur essendo selettivi per una determinata specie ionica, risultano sempre aperti; il flusso ionico, determinato dalla forza elettrochimica che si stabilisce tra i due lati della membrana, si realizza senza alcuna limitazione e contribuisce a generare il potenziale di membrana a riposo
- I **canali ad accesso variabile** sono provvisti di un meccanismo di gating che ne regola l'apertura in risposta a stimoli di natura elettrica chimica o meccanica e sono responsabili dell'insorgenza dei potenziali d'azione, post-sinaptici e di recettori. In base allo stimolo che ne determina l'apertura si distinguono:
 - **Canali voltaggio-dipendenti**; apertura regolata da variazioni del potenziale di membrana
 - **Canali regolati da ligandi** (neurotrasmettitori, nucleotidi ciclici, secondi messaggeri intracellulari)
 - **Canali regolati da stimoli meccanici** (pressione, stiramento), la cui apertura dipende dall'energia meccanica che modifica la conformazione del canale

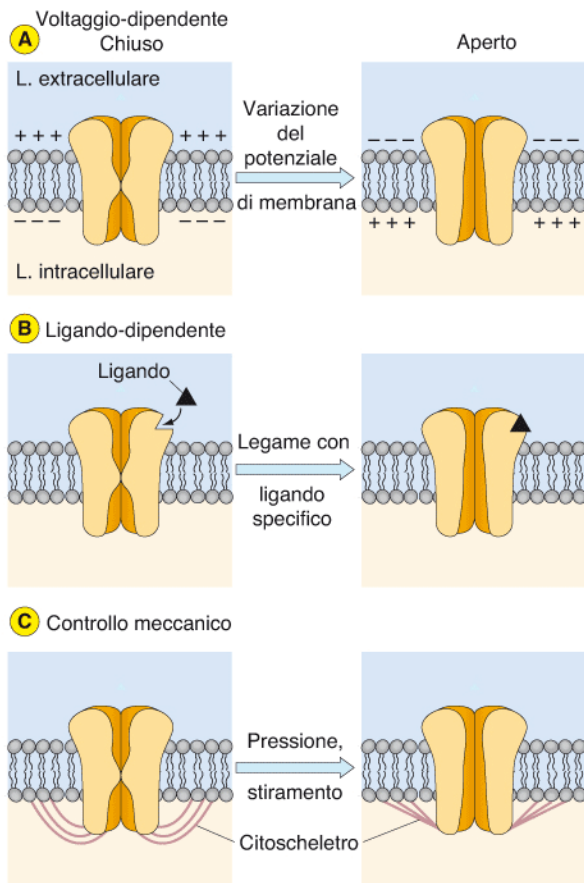


Figura 3.4 Meccanismi di apertura dei canali ionici. A sinistra i canali nella configurazione chiusa, a destra in quella aperta. L'apertura è causata in **(A)** da una variazione della differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare, in **(B)** dal legame della proteina-canale con una sostanza specifica (ligando), in **(C)** da una deformazione della membrana, trasmessa alla proteina canale dal citoscheletro.

La

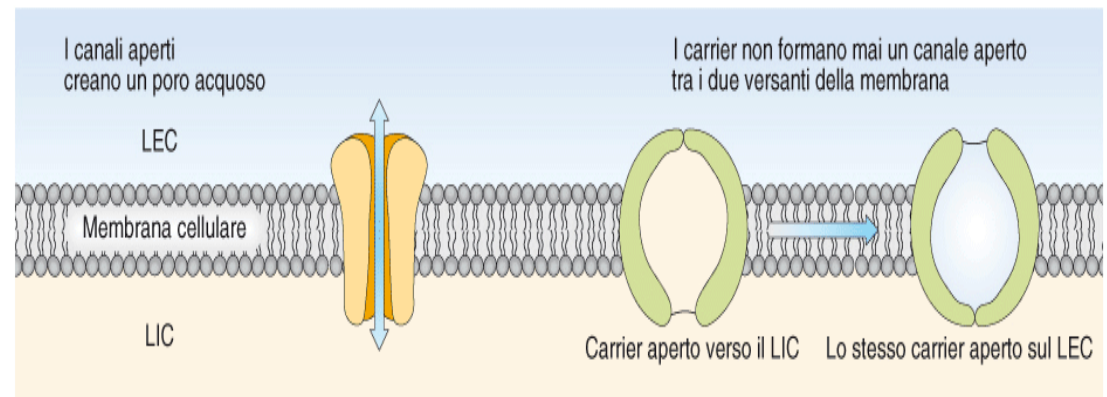


Figura 3.3

Rappresentazione schematica di un canale ionico (a sinistra) e una proteina carrier (trasportatore). Un canale ionico aperto mette in comunicazione i liquidi intra- ed extracellulare. La proteina carrier trasporta un soluto da un lato all'altro della membrana senza mettere in comunicazione i due ambienti.



Luciano Zocchi
PRINCIPI DI FISILOGIA
Edises



Luciano Zocchi
PRINCIPI DI FISILOGIA
Edises



Edises

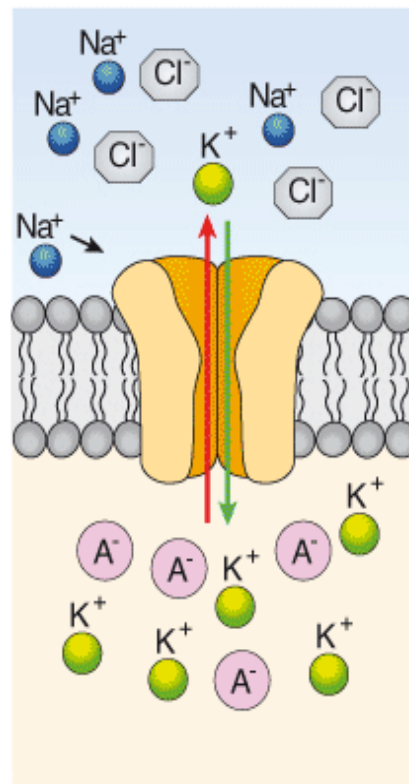
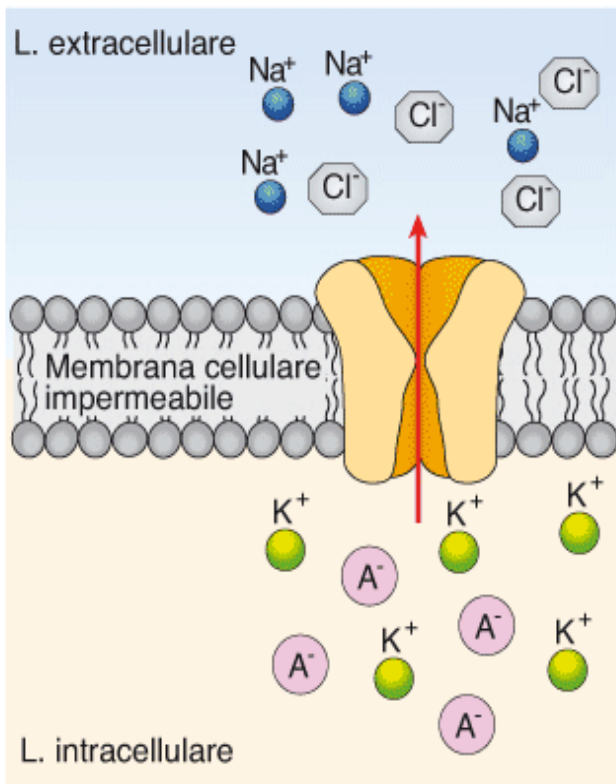


Figura 3.16

Potenziale di equilibrio del potassio. La membrana cellulare è impermeabile a tutti gli ioni, ma presenta canali passivi per il K^+ , attraverso i quali ioni K^+ escono spinti dal gradiente chimico (freccia rossa). L'uscita di K^+ , che non può essere accompagnato da soluti con carica negativa, ai quali la membrana è impermeabile, crea una differenza di potenziale (gradiente elettrico, freccia verde) che richiama K^+ dentro la cellula. I flussi di K^+ in entrata e in uscita diventano uguali (cioè, non c'è più alcun flusso netto) quando le forze opposte, dovute al gradiente elettrico e a quello chimico, sono uguali.

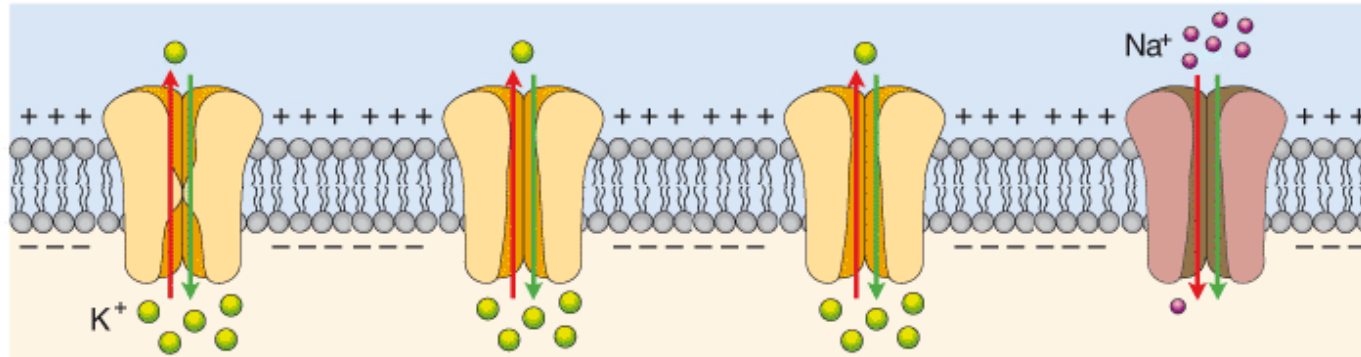


Figura 3.17

Schema di membrana cellulare di un neurone, con tre canali passivi per il potassio (K⁺, in beige) e un canale passivo per il sodio (Na⁺, in rosa). Se vi fossero solo canali per il K⁺, attraverso di essi entrerebbe (spinta dal gradiente elettrico, frecce verdi) la stessa quantità di ioni K⁺ che esce (spinta dal gradiente chimico, frecce rosse) e il potenziale di riposo della cellula sarebbe uguale al potenziale di equilibrio per il K⁺. Invece, attraverso i pochi canali per il Na⁺ entrano nella cellula piccole quantità di ioni Na⁺, spinti sia dal gradiente chimico sia da quello elettrico. L'ingresso di cariche positive rende il valore del potenziale di riposo leggermente più positivo di quello di equilibrio per il K⁺. Quindi, in condizioni di riposo, attraverso la membrana esce una piccola quantità di ioni K⁺, bilanciata dall'ingresso di una uguale quantità di ioni Na⁺.

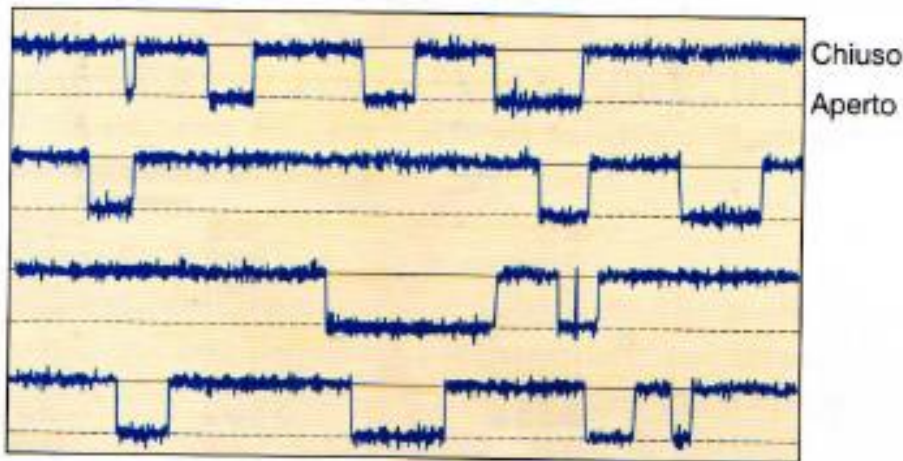
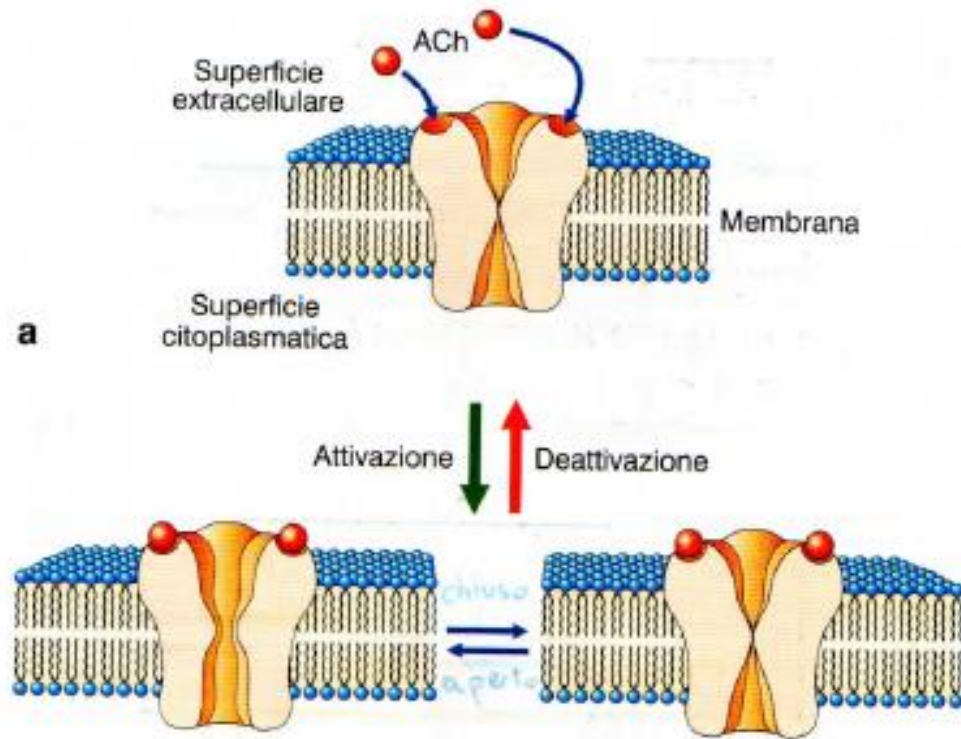
RECETTORE-CANALE DELLA ACETILCOLINA NELLA PLACCA MOTRICE

A

Entrambe le subunità del recettore-canale dell'acetilcolina devono legare il neurotrasmettitore affinché il canale possa essere attivato. Una volta formato il complesso ligando-recettore, esso oscilla tra uno stato di apertura e chiusura fintanto che l'acetilcolina legata non si dissocia dal canale.

B

L'attivazione del canale non determina un flusso continuo di corrente, bensì l'insorgenza di una ripetizione di impulsi di durata variabile e ampiezza determinata. Questi segnali di corrente, con caratteristiche di tipo "tutto o nulla" si ripetono con frequenza variabile



Canali ionici ad accesso variabile:

stati funzionali: aperto e chiuso

- **In risposta a stimoli specifici il canale ad accesso variabile può passare dallo stato chiuso che non consente il passaggio di ioni, allo stato aperto che rende possibile il transito delle specie ioniche interessate;**
- **l'attivazione si realizza in maniera assai rapida (microsecondi) ed è legata ad una modificazione irreversibile della conformazione del canale o ad un meccanismo di inclinazione e rotazione delle diverse subunità che lo compongono. L'attivazione del canale determina l'insorgenza di una ripetizione di impulsi di durata variabile e di ampiezza determinata (10^{-12} A) con frequenza irregolare.**
- **La rimozione dello stimolo specifico che ha aperto il canale ne determina la chiusura (deattivazione) mediante una modificazione della conformazione del canale che impedisce il flusso ionico**
- **L'apertura di alcuni canali può essere regolata dalla fosforilazione di siti specifici o da sostanze esogene (tossine e veleni)**

Canali ionici ad accesso variabile:

stati funzionali: refrattario

- Il perdurare dello stimolo specifico che determina l'apertura del canale determina uno stato di refrattarietà nel quale il transito degli ioni è impedito da un meccanismo distinto da quello che ne regola l'apertura e la chiusura
- In questo stato, infatti, il canale non risulta attivabile dallo stimolo a cui è normalmente sensibile
- La refrattarietà può essere dovuta a:
 - Modificazione di una porzione del canale distinta dal cancello di apertura
 - All'ingresso dello stesso ione per cui il canale è selettivo
 - Al processo di defosforilazione di uno o più siti del canale essenziali alla sua funzione
 - Alla desensitizzazione per prolungata esposizione al ligando

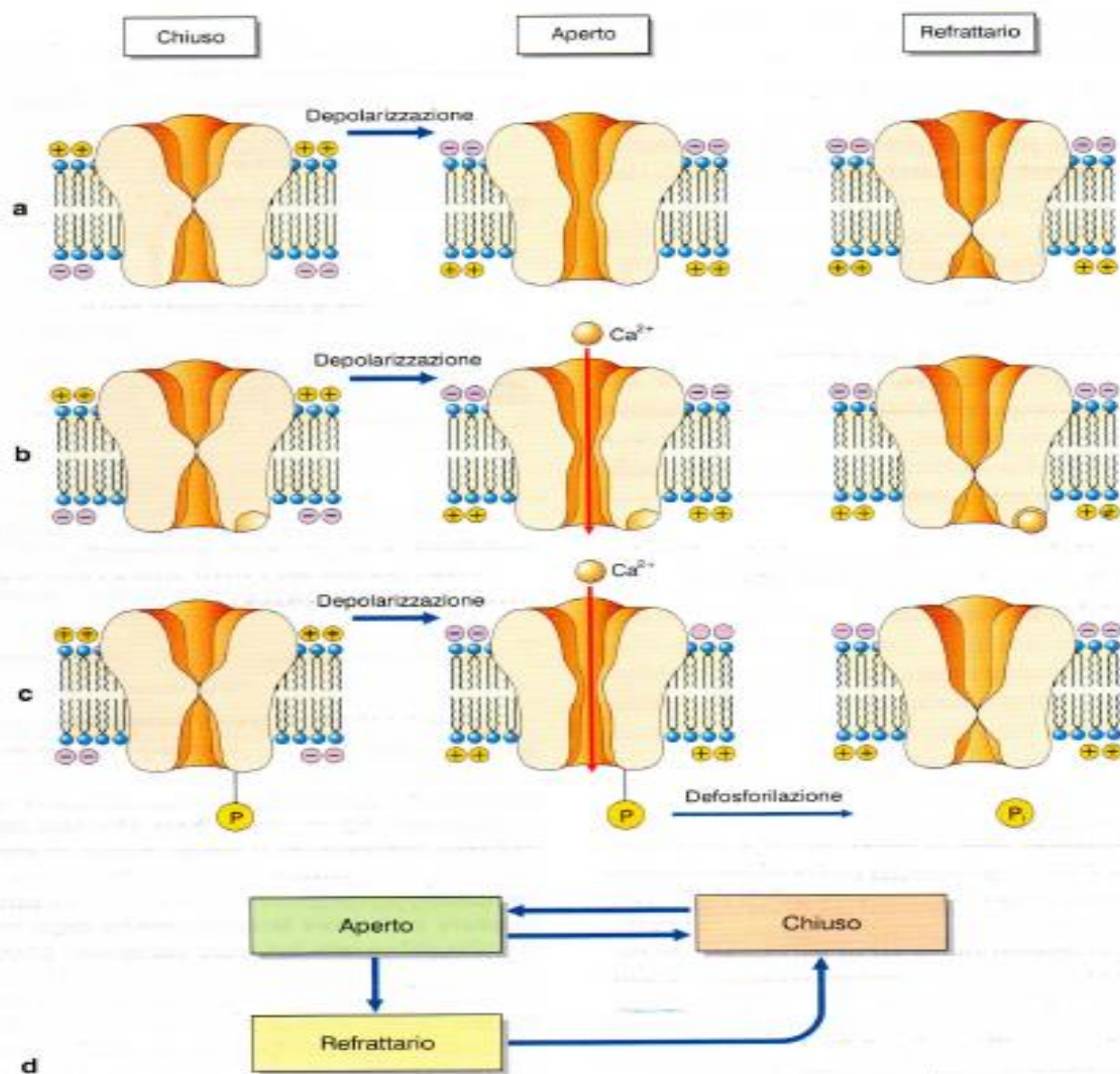


Figura 3.5 Inattivazione dei canali voltaggio-dipendenti. I canali si attivano a causa della depolarizzazione della membrana. La loro inattivazione è, invece, una condizione nella quale, pur perdurando lo stimolo specifico che determina l'apertura del canale, il transito degli ioni attraverso di esso è impedito da un meccanismo indipendente da quello che ne regola l'apertura e la chiusura. L'inattivazione dei canali si verifica attraverso tre modalità: a causa di una modificazione conformazionale di una regione del canale determinata dalla depolarizzazione (a); per azione dello stesso ione trasportato (b); come conseguenza di reazioni di defosforilazione (c). Un canale può passare dallo stato aperto sia a quello chiuso sia a quello inattivo o refrattario. Una volta che il canale si è inattivato, non può comunque ritornare allo stato aperto se non passando prima attraverso lo stato chiuso (d).

Canali voltaggio-dipendenti

- Lo stimolo responsabile dell'attivazione dei canali voltaggio-dipendenti è rappresentato dalle variazioni dello stato di polarizzazione della membrana che a riposo ha un valore frequentemente compreso tra -60 e -70 mV
- La quasi totalità dei canali voltaggio-dipendenti si apre a seguito di una depolarizzazione cioè di una riduzione della normale polarizzazione verso valori meno negativi del potenziale di riposo
- Alcuni canali si attivano quando si realizza una iperpolarizzazione
- L'attivazione dei canali voltaggio-dipendenti dipende dalla presenza, all'interno delle subunità che formano il poro, di un sensore di voltaggio costituito da sequenze di aminoacidi carichi positivamente che sono sensibili alle variazioni dello stato di polarizzazione elettrica della membrana e controllano il cancello di apertura

Canali voltaggio-dipendenti

- I canali voltaggio-dipendenti sono responsabili dell'insorgenza del potenziale di azione, il segnale elettrico che garantisce la propagazione delle informazioni lungo le fibre nervose e rende possibile la contrazione muscolare
- Giocano un ruolo chiave anche nei meccanismi che determinano la liberazione dei neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose e di ormoni dalle cellule endocrine
- Sono responsabili dell'attività ritmica spontanea delle cellule segnapassi del cuore e di alcuni neuroni
- Hanno una elevata selettività per una determinata specie ionica (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) e prendono il nome dallo ione cui sono permeabili
- Ciascun canale ha una sua specifica soglia di attivazione e una particolare voltaggio-dipendenza
- Hanno numerosi aspetti strutturali comuni, in quanto sono codificati da geni appartenenti alla medesima famiglia

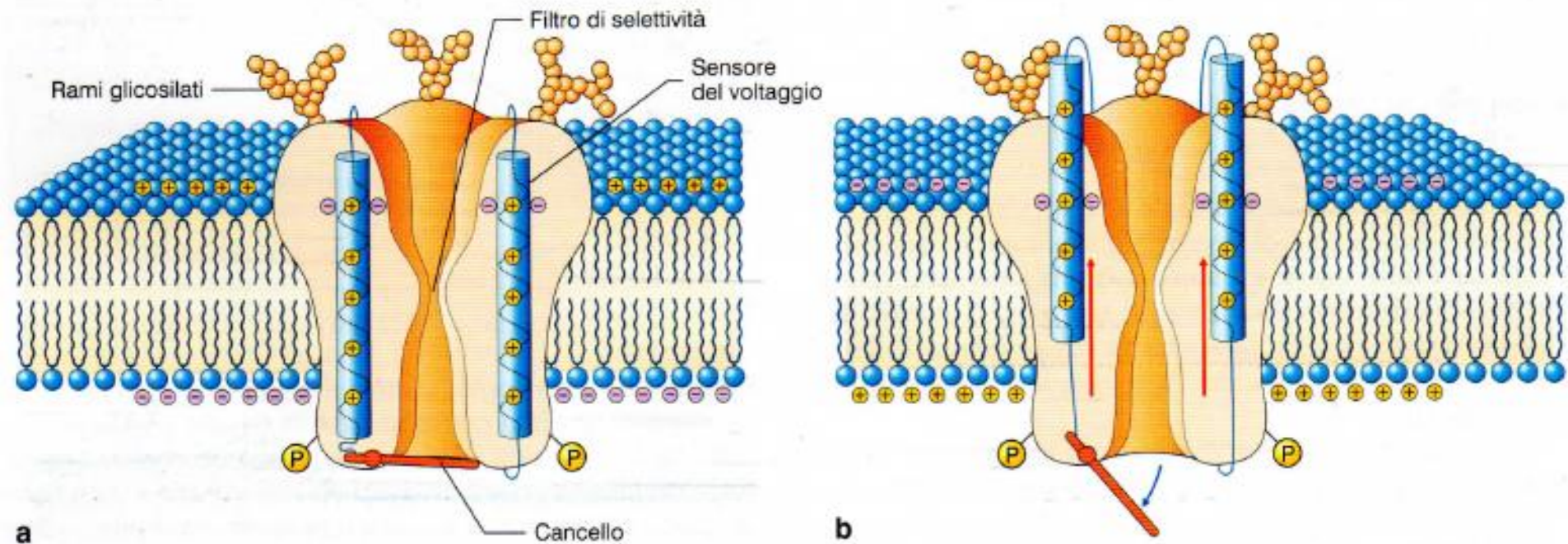


Figura 3.7 Disegno schematico che illustra il meccanismo di attivazione di un canale ionico a dipendenza del potenziale di membrana. Questi canali sono chiusi quando la membrana è nel suo stato di polarizzazione a riposo (potenziale di membrana) (a) e si attivano a seguito di sue variazioni. L'apertura dei canali a dipendenza del potenziale di membrana è legata alla presenza di un sensore del voltaggio costituito da una sequenza di aminoacidi carichi positivamente o negativamente. Il movimento del segmento S4, in seguito alle modificazioni del potenziale di membrana, sembrerebbe responsabile dell'apertura del cancello di attivazione (b).

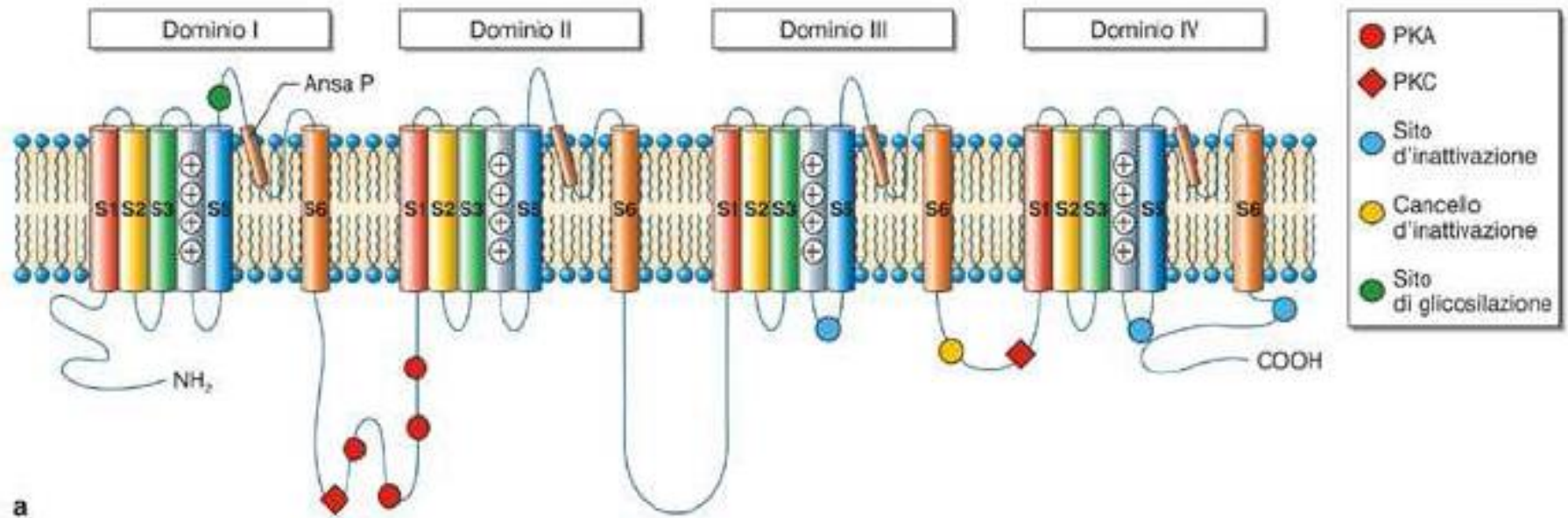
Canali voltaggio-dipendenti- classificazione

- I canali voltaggio-dipendenti sono assai numerosi e la loro classificazione risulta complessa
- Vengono identificati con il nome chimico della specie ionica per cui il canale è selettivo, seguito da una lettera “v” che indica che si tratta di canale regolato dal voltaggio, e da un numero che indica la sottofamiglia del gene che codifica per quel determinato tipo di canale, che può essere seguito da un ulteriore numero che indica la particolare isoforma del canale, assegnato in base all’ordine cronologico di identificazione di ciascun gene; esso può essere seguito da una lettera minuscola che indica la variante di splicing di ciascun membro della famiglia, ad esempio $\text{Na}_v1.1a$
- I canali voltaggio-dipendenti che rivestono maggiore rilevanza sono:
 - Canali del sodio
 - Canali del calcio
 - Canali del potassio
 - Canali del cloro

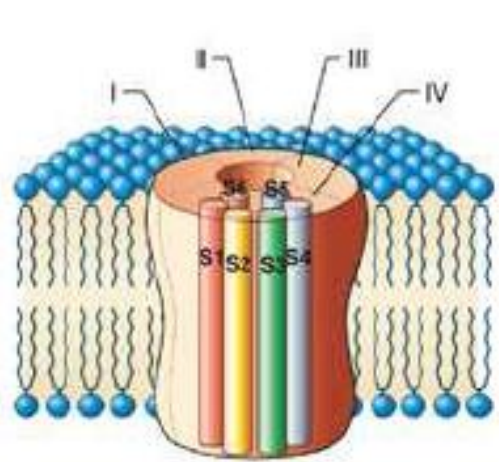
Canali voltaggio-dipendenti del sodio

- Nelle cellule di mammifero sono stati identificati nove isoforme di canali del sodio, denominati $Na_v1.1$ - $Na_v1.9$
- Sono ampiamente espressi nei neuroni del sistema nervoso centrale e periferico, sulle cellule muscolari scheletriche e cardiache
- Hanno bassa soglia di attivazione (si aprono a -55 mV) e sono regolati da un feed-back positivo che risulta determinante per l'insorgenza del potenziale di azione
- Presentano una rapida cinetica di inattivazione e generano una corrente entrante di sodio della durata di pochi millisecondi
- Hanno un ruolo chiave nelle cellule eccitabili in quanto conferiscono loro la capacità di generare e propagare il potenziale di azione, rendendo possibile la trasmissione delle informazioni lungo le fibre nervose e la contrazione muscolare
- Mutazioni delle catene alfa e beta dei canali del sodio causano paralisi periodiche, la sindrome del QT lungo, convulsioni febbrili ed epilessia

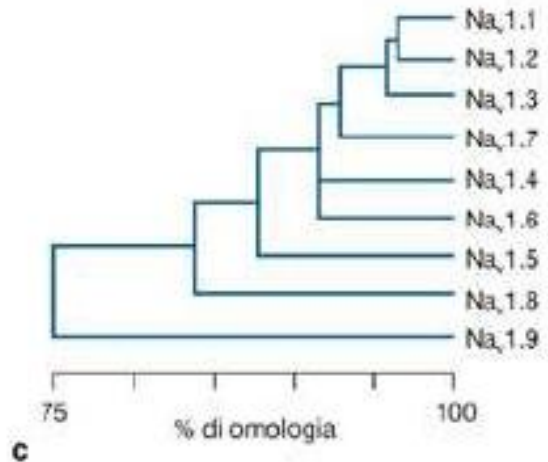
Canali del Na voltaggio-dipendenti (Na_v)



a



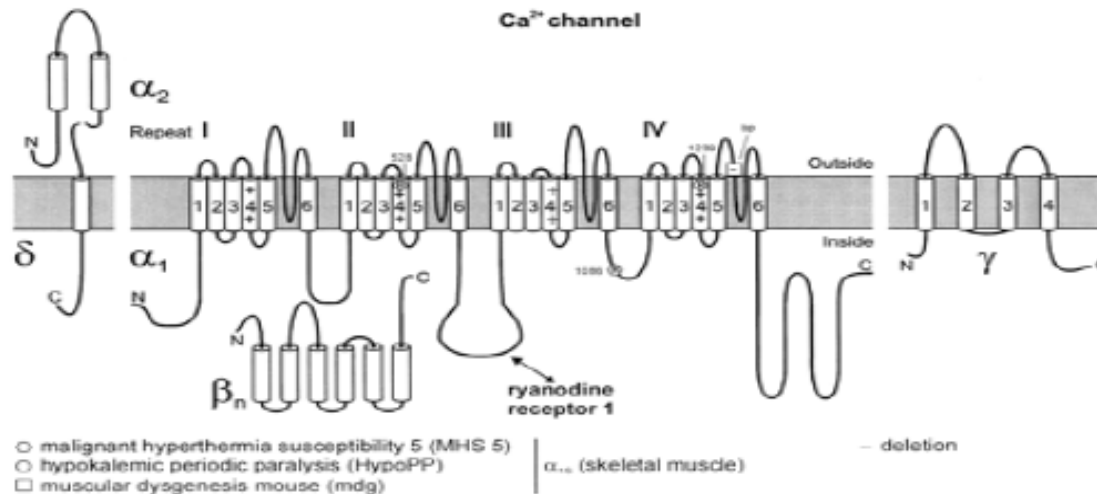
b



c

Canali voltaggio-dipendenti del calcio

- Sono proteine oligomeriche formate da diverse subunità ($\alpha 1$, β , γ , $\alpha 2\delta$)
- In relazione alle caratteristiche farmacologiche, cinetiche e di voltaggio-dipendenza vengono divisi in due grandi gruppi: canali ad alta soglia (HVA, high-voltage activated) e a bassa soglia (LVA)
- I canali HVA si attivano a seguito di una marcata depolarizzazione (-20 mV) e presentano una lenta cinetica di attivazione; si trovano su cellule nervose, muscolari ed endocrine, dove sono responsabili dell'accoppiamento tra depolarizzazione e contrazione muscolare, della depolarizzazione del segnapassi cardiaco, della liberazione di ormoni dalle cellule endocrine (ad es. insulina), della regolazione dell'espressione di alcuni geni e del controllo del differenziamento, della proliferazione e della morte cellulare
- I canali LVA hanno una bassa soglia di attivazione (-50 mV) e sono responsabili delle scariche ritmiche di alcuni neuroni



I canali del Ca **voltaggio sensibili(VGCaC)** mediano l' **influsso del Ca** secondo il suo **gradiente elettrochimico**. Contrariamente ai canali del Na, le costanti di velocità per l' **attivazione e l'inattivazione intrinseca del canale** sono più basse, cosicché la **ripolarizzazione della membrana** è ritardata.

Classificazione:

T-type(transient), **L-type**(long-lasting) in accordo alle loro proprietà di inattivazione e canali **B**(brain), **N**(neuronal), **P**(Purkinje cell) e **R**(toxin resistant).

T-type sono attivati a **basso voltaggio(LVA)** ; **L-type** ed **P-type** sono attivati ad **alto voltaggio(HVA)**)

Farmacologia:

N-type ed **P-type** sono bloccati da **w-conotoxins** (tossine del Mollusco Gasteropode **Conus geographus**)

L-type sono sensibili alle **diidropiridine**(DHP, nifedipine), **fenilalchilamine**(verapamil) e le **benzodiazepine**(diltiazem).

R-type sono resistenti a tutte queste tossine.

I **VGCaC**, specie **L-type** sono modulati da **cAMP-PKA** via **Gs**.

I canali **N**, **P**, ed **R** possono essere inibiti dal complesso **Gby**

Le **subunità α1** sono codificate da 8 geni differenti(**CACNA-CACNG**)

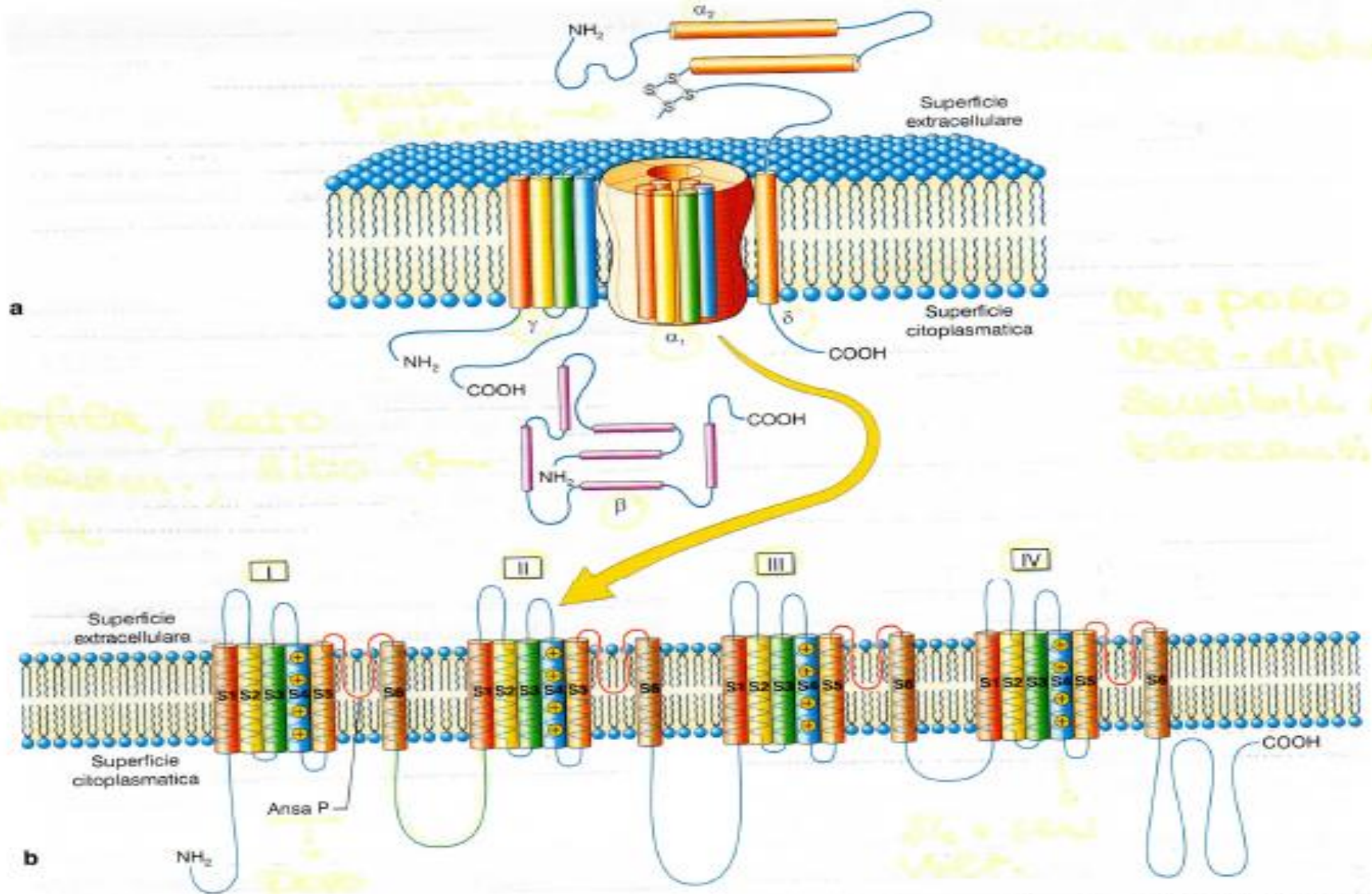


Figura 3.8 Struttura dei canali Ca_v . **a**, I canali del calcio voltaggio-dipendenti sono proteine oligomeriche formate dalle subunità α_1 , β , γ e $\alpha_2\delta$. Come nel caso degli altri canali voltaggio-dipendenti, la componente principale del canale è rappresentata dalla subunità α_1 , che forma il poro del canale, gli conferisce le proprietà di voltaggio-dipendenza e lo rende sensibile a bloccanti di natura organica e tossine di origine animale. La subunità β è di natura idrofila, è localizzata sul lato citoplasmatico della membrana cellulare e contiene un importante sito di fosforilazione per le proteinchinasi. Le subunità α_2 e δ sono legate tra loro da un ponte disolfuro e si ritiene svolgano un'azione modulatrice dell'apertura dei canali mediante interazione con proteine G. **b**, La subunità α_1 è formata da quattro domini omologhi ripetuti. Ogni dominio è costituito da sei segmenti transmembrana con struttura ad α -elica; il tratto S4, sensibile alle variazioni del potenziale di membrana, rappresenta il sensore del voltaggio.

Canali voltaggio-dipendenti del potassio

- **Costituiscono una famiglia assai più numerosa e complessa di quella dei canali di altri cationi**
- **Possono essere raggruppati in:**
 - **Canali attivati dal voltaggio Kv, ruolo nel fenomeno di ripolarizzazione**
 - **Canali attivati dal calcio Kca, regolano la frequenza di scarica neuronale**
 - **Canali che rettificano verso l'interno Kir, stabilizzano il potenziale a riposo**
 - **Canali di background K2p, determinano iperpolarizzazione della membrana**
- **Le diverse classi di canali per il potassio presentano proprietà strutturali, biofisiche, funzionali, e farmacologiche assai diversificate**
- **In risposta agli stimoli specifici che ne regolano l'attivazione essi sono responsabili di un flusso di potassio verso l'esterno della cellula che determina uno spostamento del potenziale della membrana verso valori più negativi**

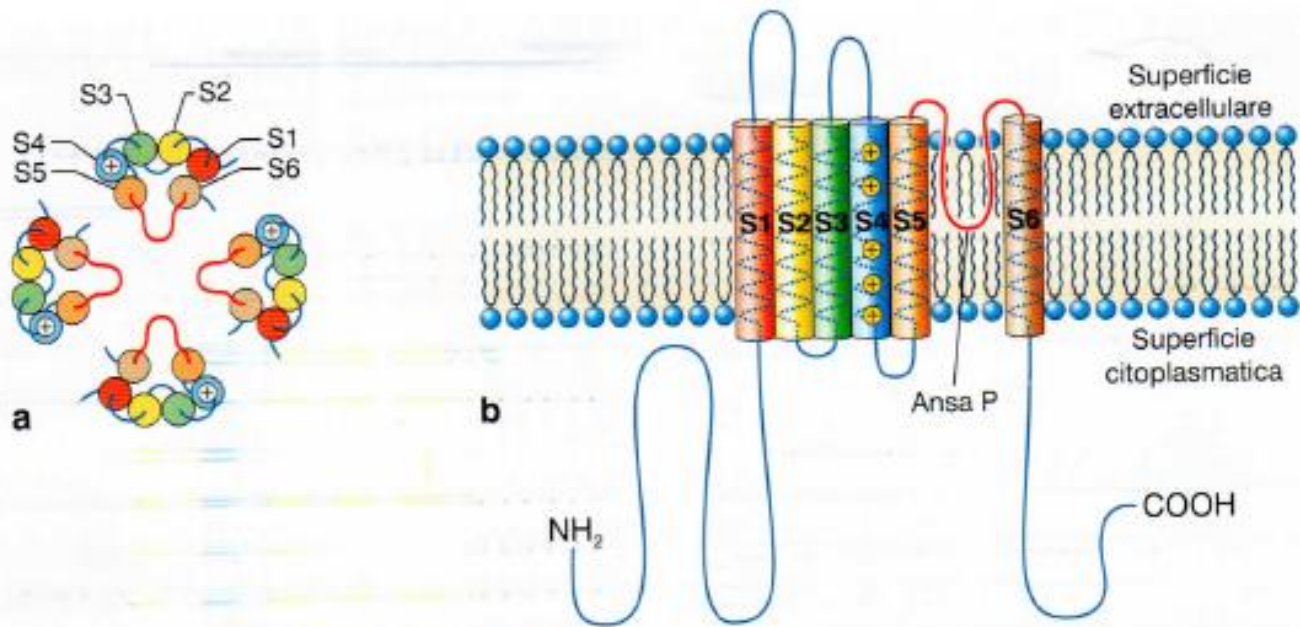
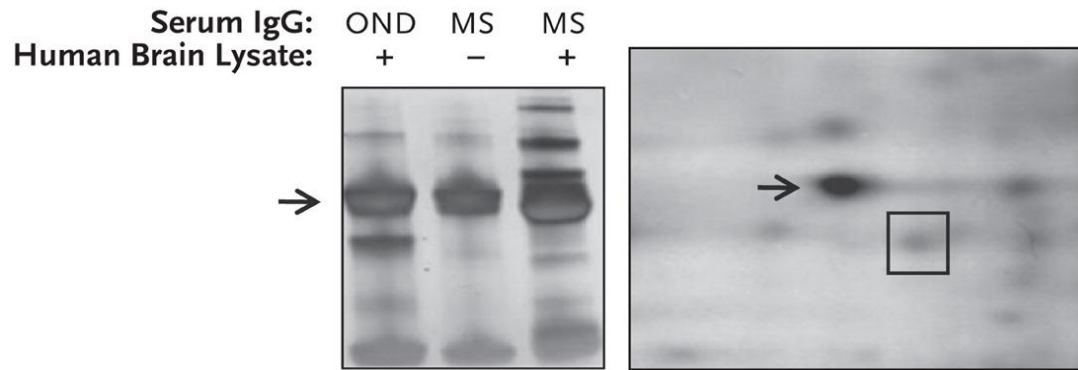


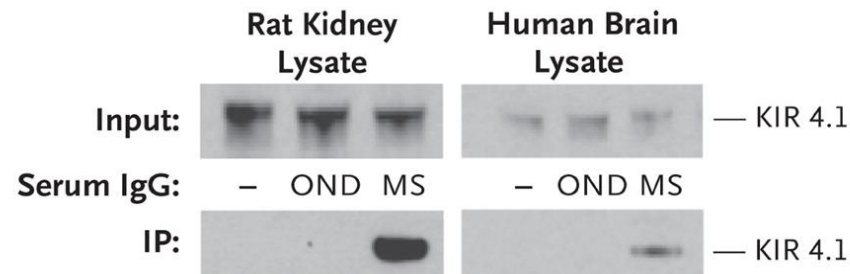
Figura 3.10 Struttura dei canali K_v. **a**, La maggior parte dei canali per il potassio risulta formata da quattro subunità α identiche che vanno a delimitare il poro. **b**, Ciascuna subunità α presenta un singolo dominio costituito, a sua volta, da sei segmenti transmembrana. L'ansa compresa tra i segmenti S5 e S6 (ansa P) delle quattro subunità α va a formare il filtro di selettività.

Identification of KIR4.1 as a Target of Serum IgG in Multiple Sclerosis (MS).

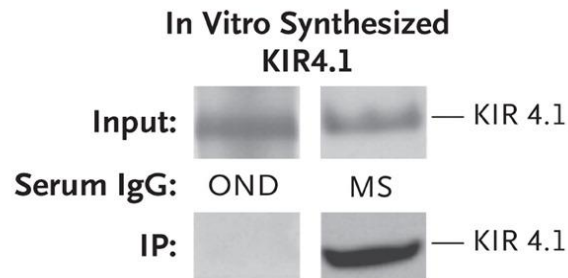
A



B



C



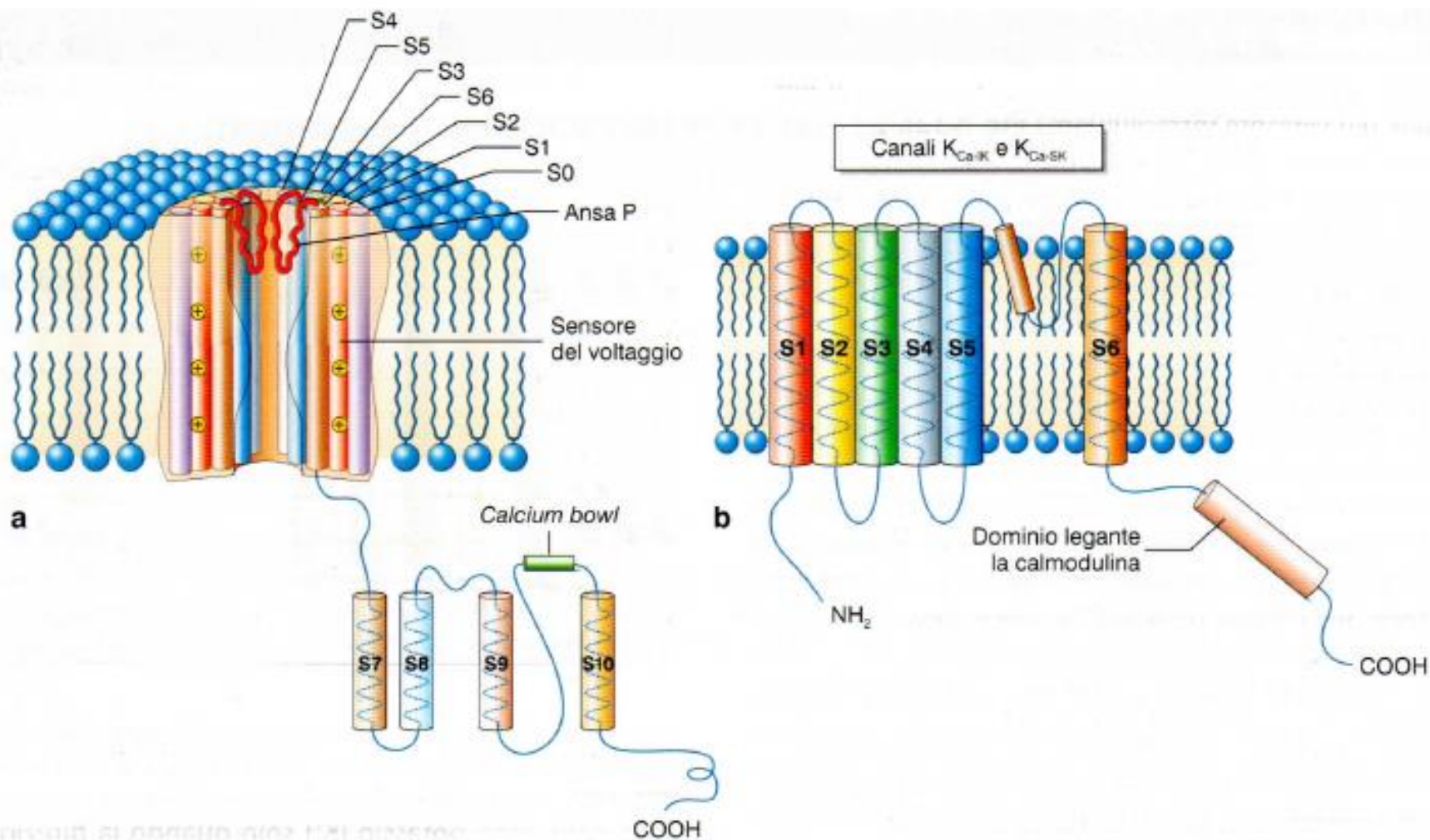
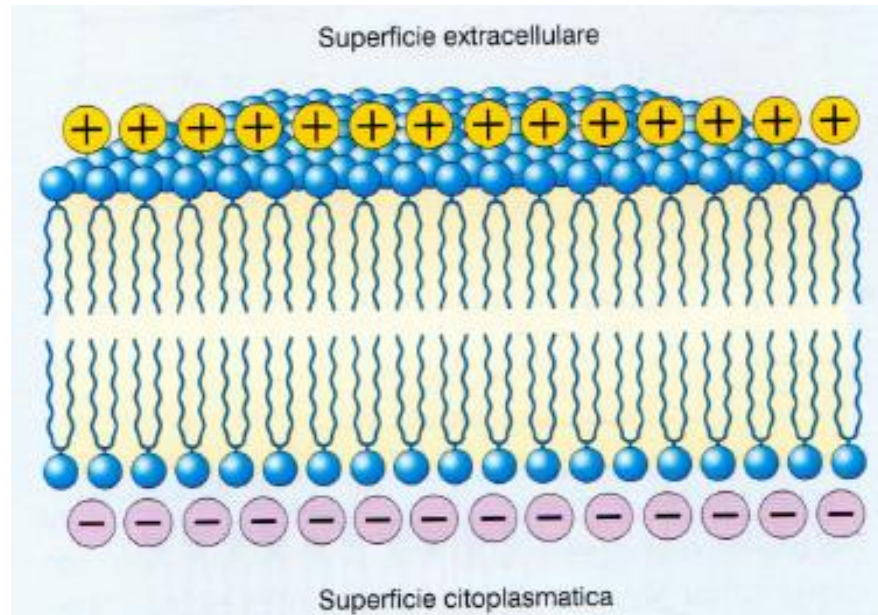


Figura 3.11 Struttura dei canali K_{Ca} di tipo BK (a) e topologia transmembrana della subunità α dei canali K_{Ca} di tipo IK e SK (b).

Canali del cloro

- I canali del Cl⁻ costituiscono una famiglia strutturalmente e funzionalmente eterogenea di canali ionici che comprende diversi gruppi, tra i quali i canali voltaggio-dipendenti, quelli attivati dal calcio o regolati dal volume cellulare
- Hanno una struttura altamente conservata dai batteri alle cellule eucariotiche; nei mammiferi sono stati identificati 9 differenti geni che codificano per altrettanti canali per il cloro
- Il loro ruolo funzionale è di fondamentale importanza in numerosi processi quali l'eccitabilità delle cellule muscolari scheletriche, il trasporto di ioni ed acqua attraverso le cellule epiteliali a livello renale e la regolazione del pH nel lume degli organuli intracellulari
- Mutazioni (ne sono state descritte più di 400) del canale del cloro voltaggio-indipendente regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) causano alterazioni della composizione dei fluidi che ricoprono gli epiteli

POTENZIALE DI MEMBRANA



La membrana cellulare è elettricamente polarizzata nella maggior parte dei tipi cellulari in assenza di stimoli specifici questa polarizzazione rimane stabile nel tempo ed è definita potenziale di membrana a riposo, ed assume valori diversi da cellula a cellula. Riveste un ruolo di fondamentale importanza nelle cellule eccitabili, come i neuroni e le cellule muscolari che, grazie alla presenza di canali ionici, hanno la capacità di generare segnali elettrici in risposta a stimoli specifici. Questi segnali elettrici consistono in modificazioni transitorie dello stato di polarizzazione della membrana

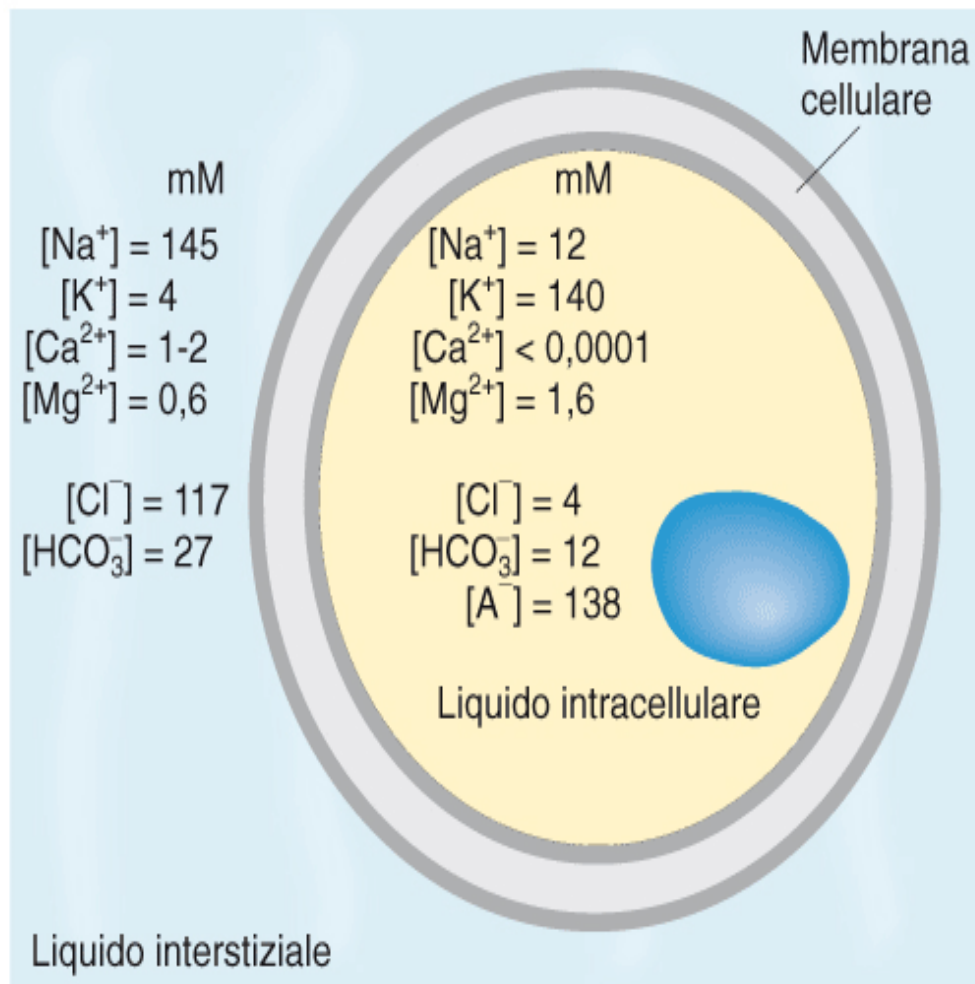


Figura 3.15 Differenze di concentrazione dei principali elettroliti tra liquido intracellulare e liquido extracellulare (interstiziale). A^- , grandi anioni proteici.



Luciano Zocchi
PRINCIPI DI FISIOLOGIA
 Edises

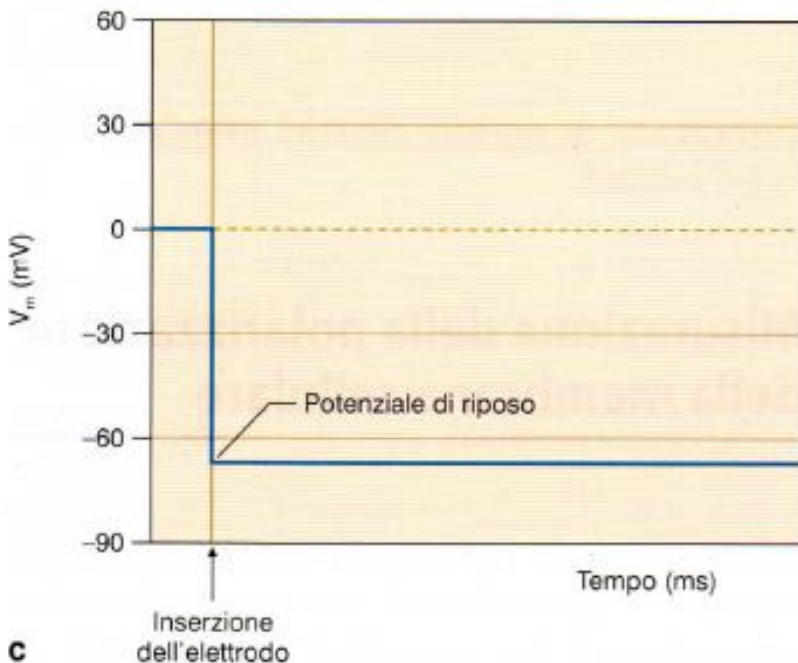
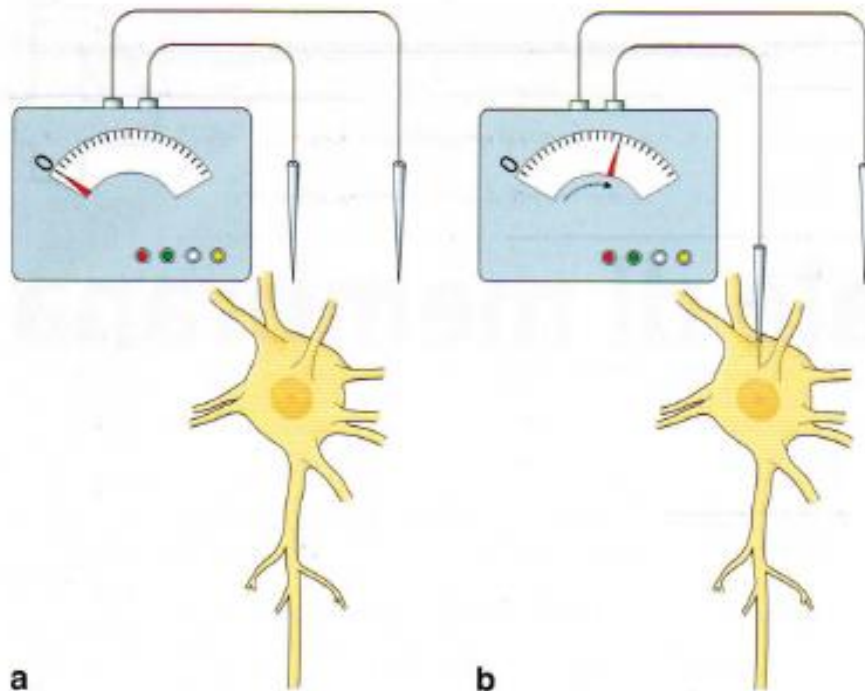
MISURAZIONE DELLA POLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA

A-B

Usando un microelettrodo costituito da un capillare di vetro assottigliato e riempito di una soluzione salina che funge da conduttore, è possibile penetrare all'interno di una cellula e misurare, con l'ausilio di un amplificatore, la differenza di potenziale esistente a cavallo della membrana rispetto ad un elettrodo esterno

C

In condizioni di riposo il versante intracellulare della membrana risulta essere negativo rispetto al versante extracellulare. Nel caso di un neurone la differenza di potenziale è di circa -60, -70 mV



c

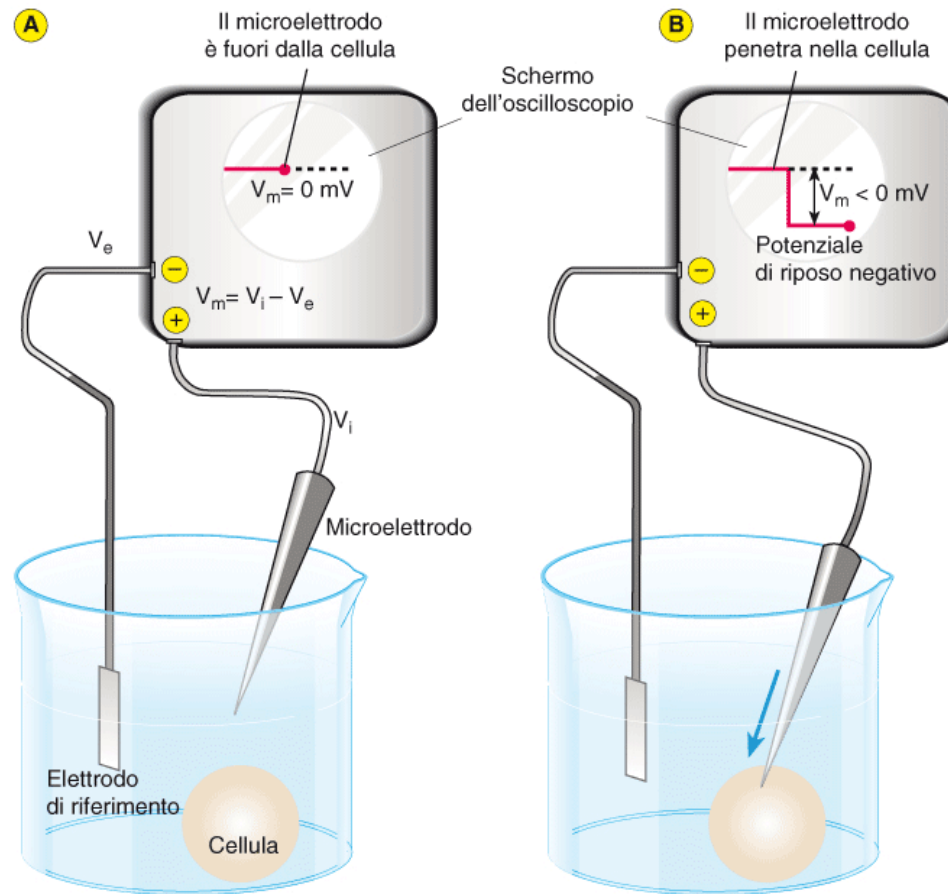


Figura 3.14

Oscilloscopio collegato a un voltmetro che registra la differenza di potenziale tra due elettrodi (in alto); preparato sperimentale: una cellula immersa in soluzione fisiologica (in basso). **(A)** Gli elettrodi sono entrambi nella soluzione che circonda la cellula e non si registra alcuna differenza di potenziale. **(B)** Un elettrodo viene inserito nella cellula e tra gli elettrodi si registra una differenza di potenziale stabile (potenziale di membrana a riposo, V_m), con l'interno della cellula negativo rispetto all'esterno.

Elettrogenesi- ruolo degli ioni

- Il potenziale di membrana a riposo è determinato da una diseguale distribuzione degli ioni sui versanti intra- ed extracellulare e alla permeabilità selettiva della membrana. Il gradiente ionico è generato da pompe ioniche, prima tra tutte la pompa sodio-potassio, da trasportatori, scambiatori, nonché da altri meccanismi che possono influenzare i livelli intracellulari di ioni. La permeabilità della membrana a riposo dipende dal flusso ionico, principalmente sodio e potassio, attraverso canali passivi
- In una membrana permeabile a diversi ioni il valore del potenziale di membrana dipende dal rapporto di concentrazione di ciascuna specie ionica tra il versante extracellulare e quello intracellulare e dalla permeabilità che la membrana ha nei suoi confronti; esso può essere calcolato mediante l'equazione di Goldman:

$$V_m = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \cdot \frac{P_K \cdot [K^+]_e + P_{Na} \cdot [Na^+]_e + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{P_K \cdot [K^+]_i + P_{Na} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_e}$$

Elettrogenesi- ruolo degli ioni

- **Il potenziale di membrana a riposo, che ha un valore prossimo al potenziale di equilibrio del potassio ma è meno negativo di esso, dipende dal flusso uscente di ioni potassio dettato dal gradiente elettrochimico di questo ione cui si associa un modesto flusso entrante di ioni sodio. L'azione della pompa sodio-potassio contrasta questi flussi mantenendo stabile nel tempo le concentrazioni di sodio e potassio sui due lati della membrana e , quindi, il valore del potenziale di riposo**
- **La regolazione del potenziale di membrana ad opera di meccanismi intrinseci di membrana, di correnti sottosoglia attraverso canali ionici voltaggio-indipendenti e voltaggio-dipendenti, nonché di input sinaptici, influenza l'eccitabilità della cellula e, quindi, la sua risposta a segnali che ad essa giungono da altri neuroni**

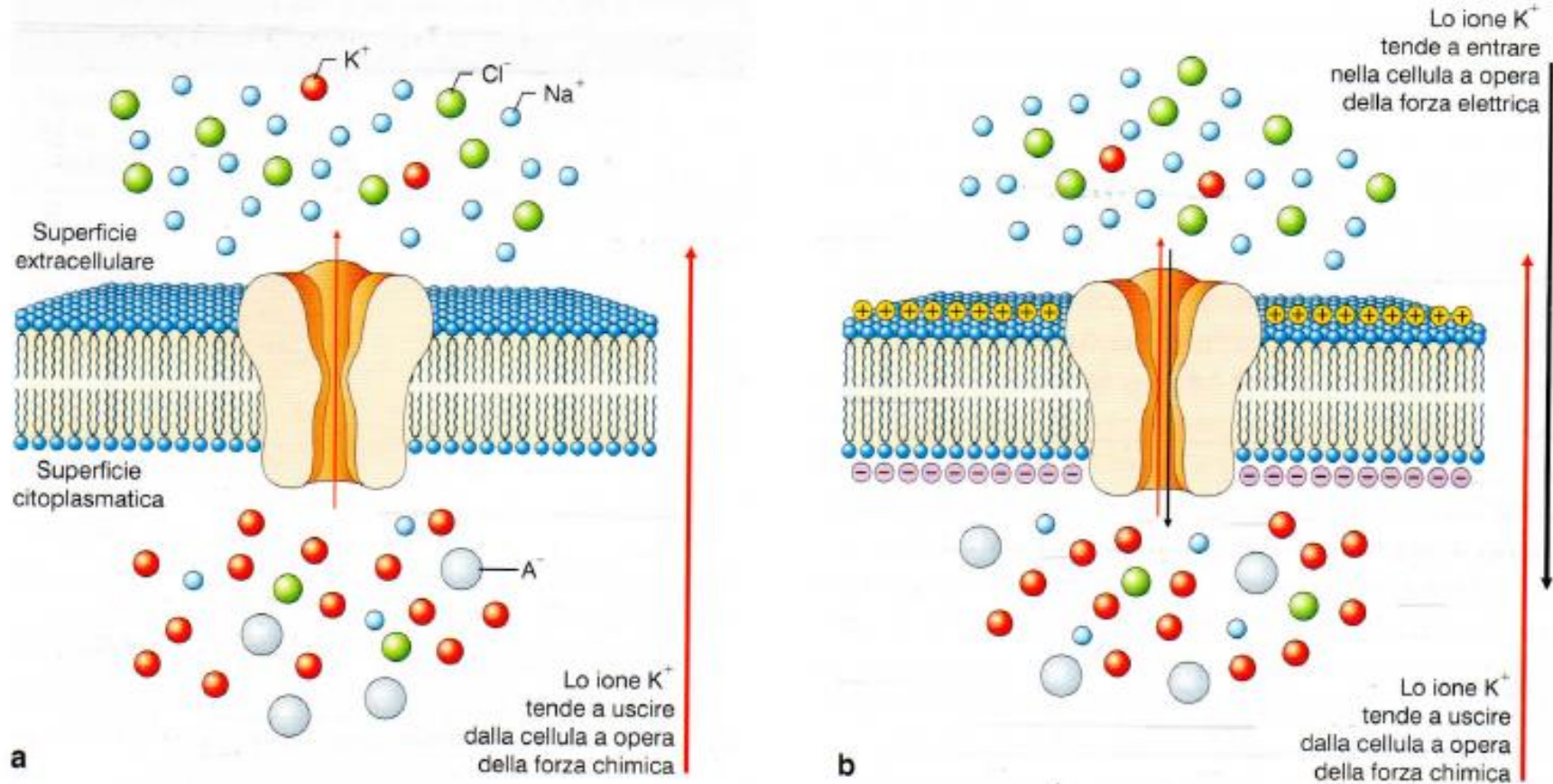


Figura 4.2 Potenziale di membrana a riposo: cellula la cui membrana è permeabile, in condizioni di riposo, al solo potassio (K^+). **a**, La concentrazione intracellulare di K^+ è molto maggiore di quella presente nel liquido extracellulare. All'interno della cellula vi è anche un'elevata concentrazione di anioni proteici, grosse macromolecole cariche negativamente. Il K^+ , in virtù del suo gradiente di concentrazione, si sposta dall'interno all'esterno della cellula. Il flusso di cariche positive (K^+) che abbandonano l'interno della cellula non si accompagna, però, a un equivalente flusso uscente di cariche negative, in quanto i grossi anioni organici (A^-) non possono attraversare la membrana. Questo disaccoppiamento tra il flusso di cationi (ioni carichi positivamente) e quello di anioni (ioni carichi negativamente) determina la polarizzazione della membrana, con il versante interno che diviene più negativo di quello esterno. **b**, Lo ione K^+ viene a essere sottoposto a due forze che si contrastano: da una parte la forza chimica (il gradiente di concentrazione), che spinge il K^+ a uscire dalla cellula, e, dall'altra, la forza elettrica determinata dal richiamo da parte degli anioni proteici situati sul versante interno della membrana. Mano a mano che lo ione K^+ abbandona l'interno della cellula, il gradiente di concentrazione diminuisce e, quindi, la forza chimica diviene sempre più debole, mentre la forza elettrica, rappresentata dalla polarizzazione della membrana, diviene sempre maggiore. Si giungerà, pertanto, a una situazione definita di equilibrio elettrochimico, caratterizzata da un flusso netto dello ione K^+ pari a zero (modificata da E.R. Kandel et al., Principles of neural science, McGraw-Hill 2000).

Potenziale d'azione: genesi e propagazione

- Alcune cellule dell'organismo umano, le cosiddette cellule eccitabili, sono in grado di produrre, in risposta a uno stimolo, una modifica del potenziale di membrana di breve durata e di forma stereotipata, detto potenziale d'azione
- Gli scienziati inglesi Hodgkin e Huxley furono i primi a capire che questi eventi elettrici, denominati potenziali d'azione, richiedono un processo di attivazione e inattivazione coordinata da canali ionici voltaggio-dipendenti per gli ioni sodio e potassio. Essi svilupparono la teoria H-H che pose le basi per la scoperta ed il successivo studio dei canali ionici
- Eventi elettrici generati internamente od esternamente a una cellula eccitabile sono in grado di scatenare un potenziale d'azione solo se riescono a superare un valore soglia di potenziale. Questo corrisponde al valore del potenziale di membrana, al di là del valore di riposo, al quale le correnti uscenti di potassio siano esattamente uguali alle correnti entranti di sodio
- I P.A. vengono usati per trasferire informazioni tra cellule diverse (grazie alle connessioni sinaptiche) e al suo interno

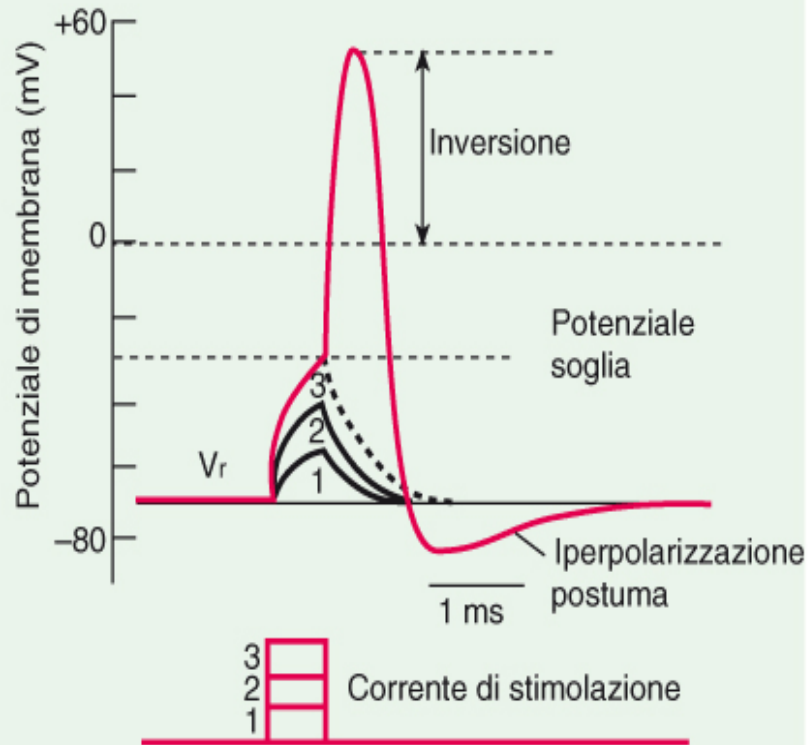


Figura 4.3

Risposta "attiva" di una membrana eccitabile: il potenziale d'azione. Impulsi di corrente di bassa intensità (1,2) producono risposte passive sotto soglia, mentre impulsi di correnti di maggiore intensità (3), che raggiungono o superano il potenziale soglia, danno origine ad una risposta attiva: potenziale d'azione (risposta "tutto o nulla").

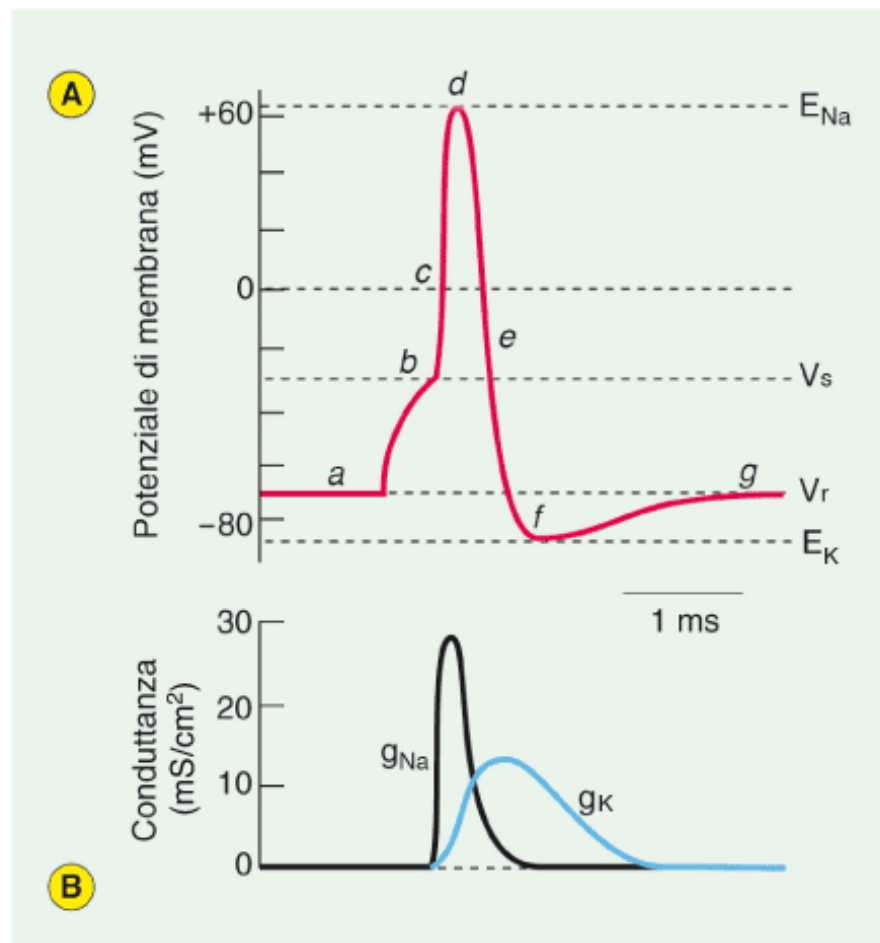


Figura 4.4 Potenziale d'azione di un neurone. **(A)** Le diverse fasi del potenziale d'azione (si veda il testo); **(B)** variazioni della conduttanza a sodio (g_{Na}) e potassio (g_K) della membrana cellulare del neurone durante le fasi del potenziale d'azione: aumenta prima la conduttanza al Na^+ (curva nera) e poi, con un piccolo ritardo, la conduttanza al K^+ (curva azzurra). V_s , potenziale soglia; V_r , potenziale di membrana a riposo; E_{Na} , potenziale di equilibrio per il sodio; E_K , potenziale di equilibrio per il potassio.

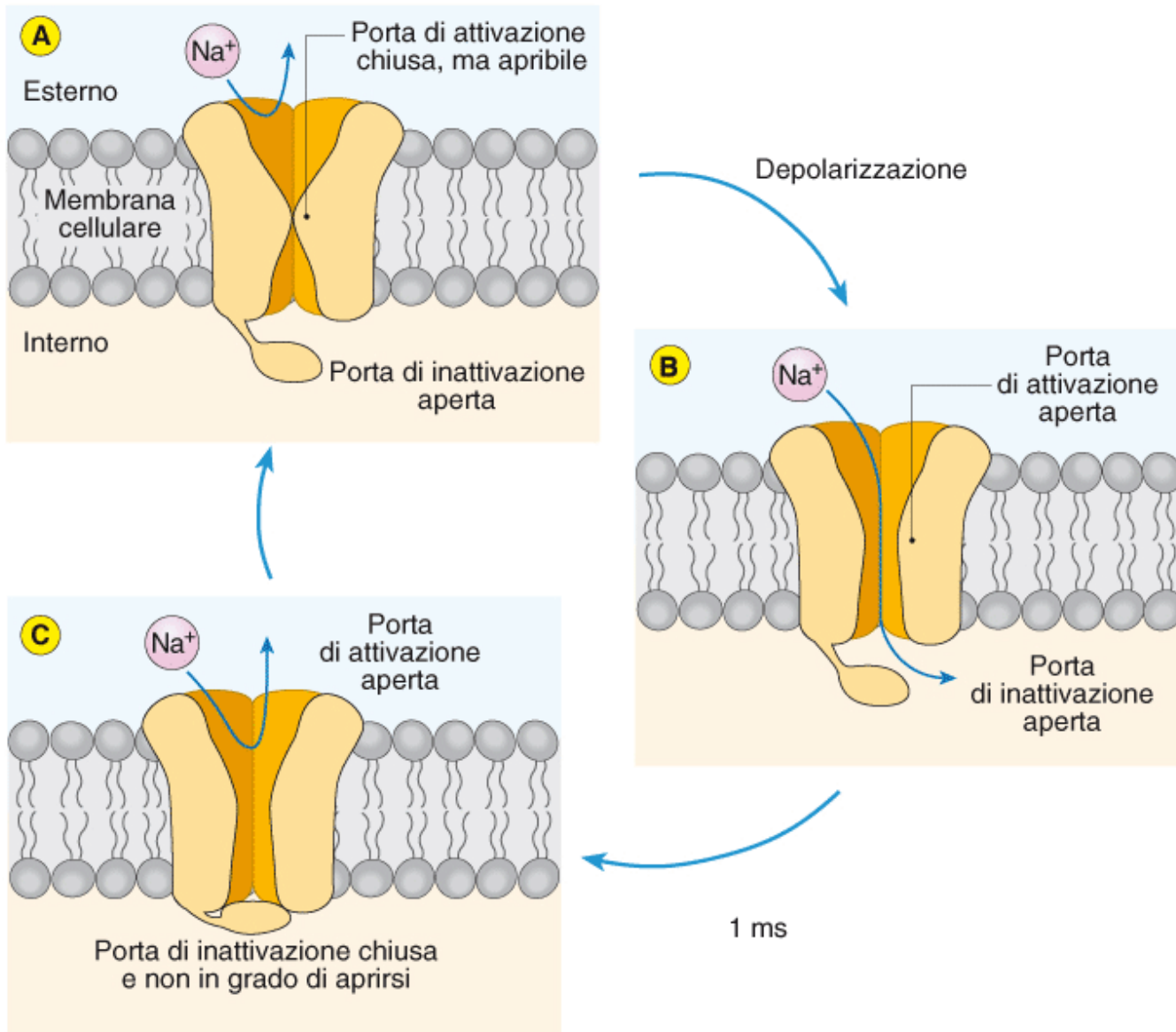
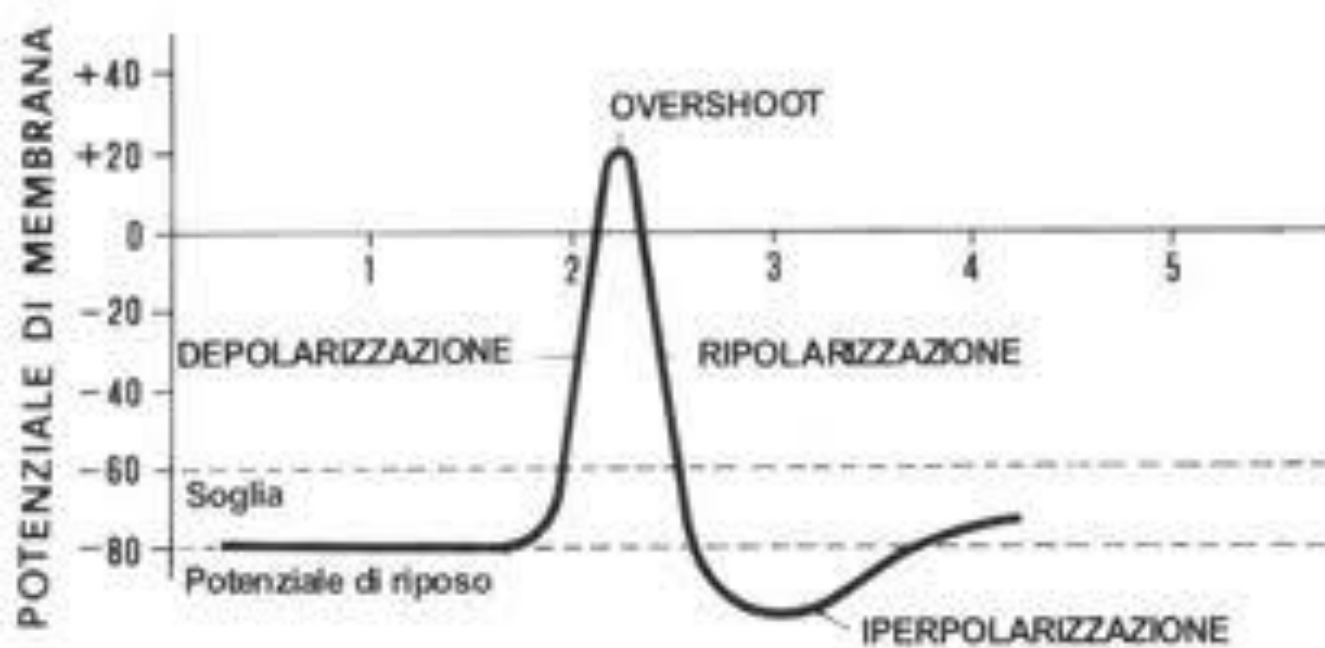
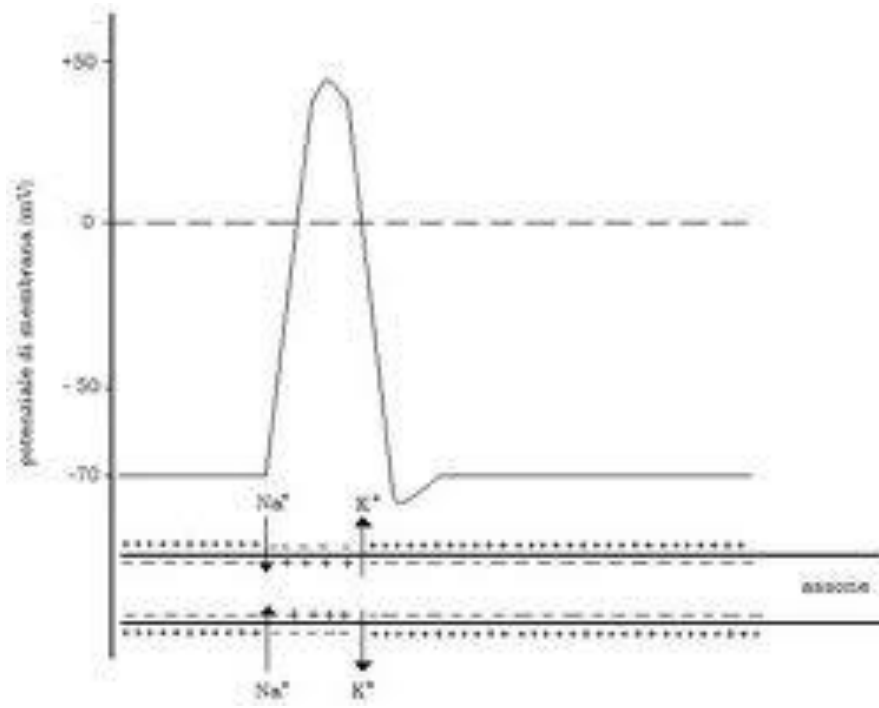


Figura 4.5

Meccanismo automatico di apertura/chiusura del canale voltaggio-dipendente per il Na⁺ innescato dal raggiungimento del potenziale soglia in una cellula eccitabile.



**Esempi di
potenziali d'azione**



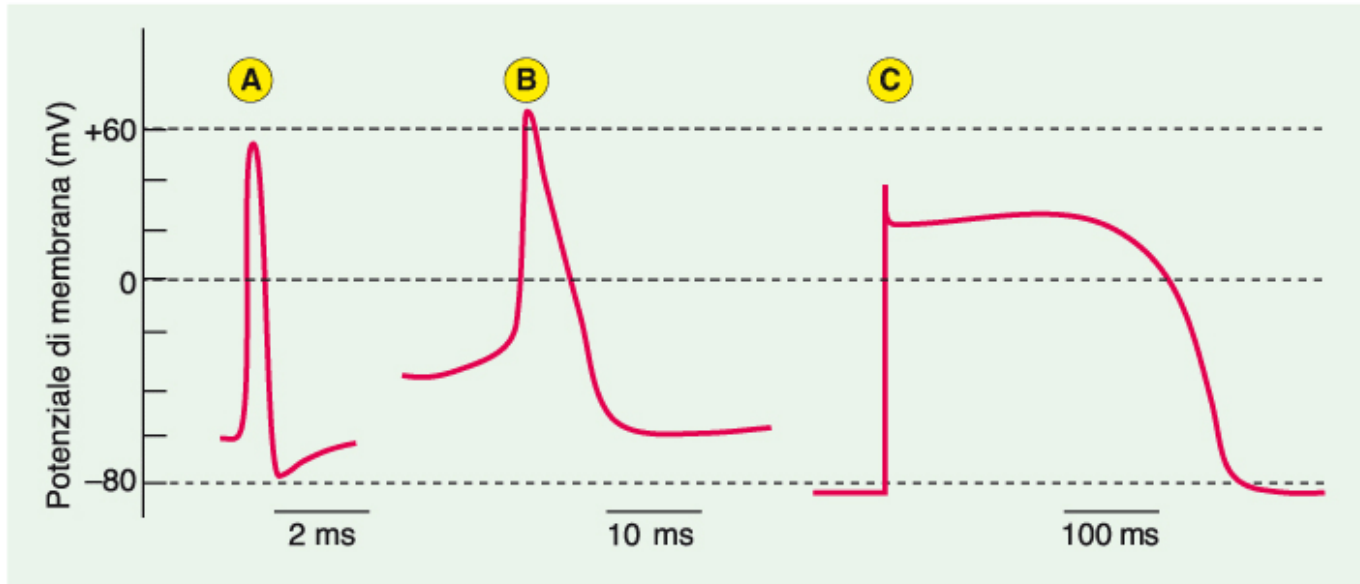


Figura 4.7

Esempi di potenziali d'azione di tre tipi di cellule eccitabili diverse: **(A)** motoneurone; **(B)** cellula cromaffine della midollare surrenale; **(C)** cellula di muscolo ventricolare cardiaco.

Potenziale d'azione: genesi e propagazione

- La propagazione nello spazio del P.A. avviene con una velocità compresa tra 1 e 100 metri al secondo in relazione al calibro ed al diametro assonale ed allo stato di mielinizzazione della fibra nervosa
- Alla fine di un potenziale di azione fa sempre seguito un periodo in cui non possono essere generati altri potenziali d'azione. Questo fenomeno si definisce periodo refrattario ed ha il compito di impedire il riverbero dei segnali nella rete elettrica. Il periodo refrattario si genera per l'inattivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti che iperpolarizzano la membrana
- I potenziali d'azione sono fenomeni autorigenerativi che sembrano essere in grado di propagarsi lungo le fibre nervose senza apparente attenuazione. In realtà questo loro comportamento nasce dal fenomeno della conduzione saltatoria tra nodi di Ranvier limitrofi e dal ruolo rivestito dalla mielina che riduce la capacità elettrica dell'assone ed aumenta la resistenza alla fuga di cariche attraverso la membrana
- Questo meccanismo è compromesso nella sclerosi multipla ed in altre malattie demielinizzanti

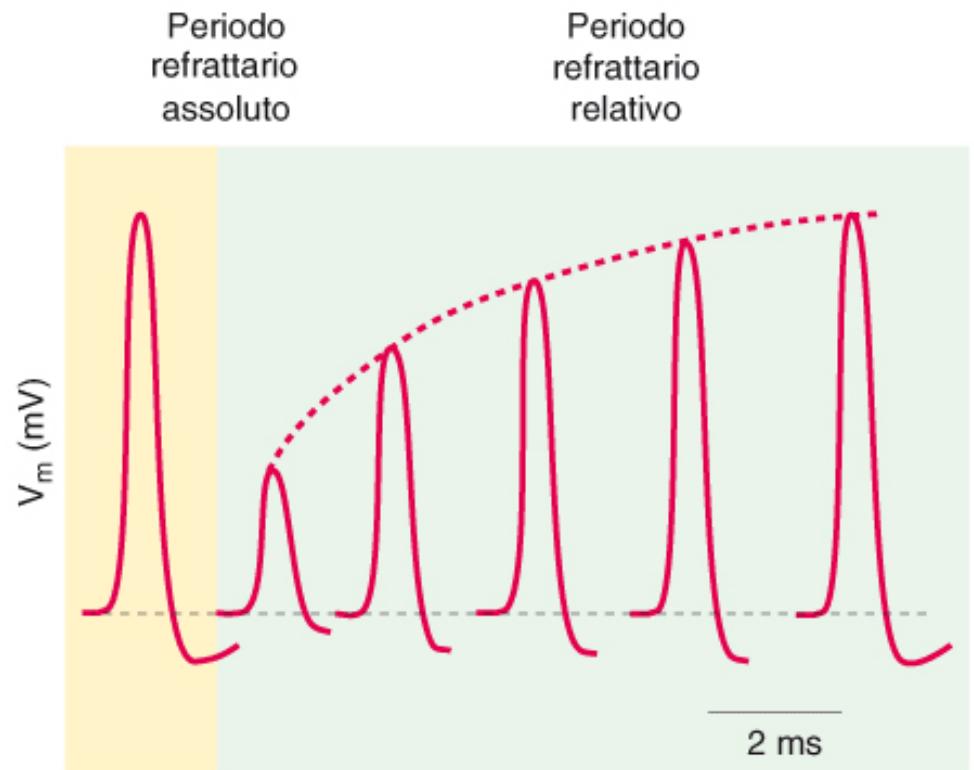


Figura 4.6

Periodo refrattario assoluto (area gialla) e relativo (area azzurra). Durante il periodo refrattario assoluto non può essere generato un nuovo potenziale d'azione, mentre durante il periodo refrattario relativo può essere generato un nuovo potenziale d'azione solo aumentando l'intensità della stimolazione. In questo caso, però, il nuovo potenziale ha ampiezza minore del normale. L'ampiezza cresce all'aumentare dell'intervallo di tempo tra i due impulsi.

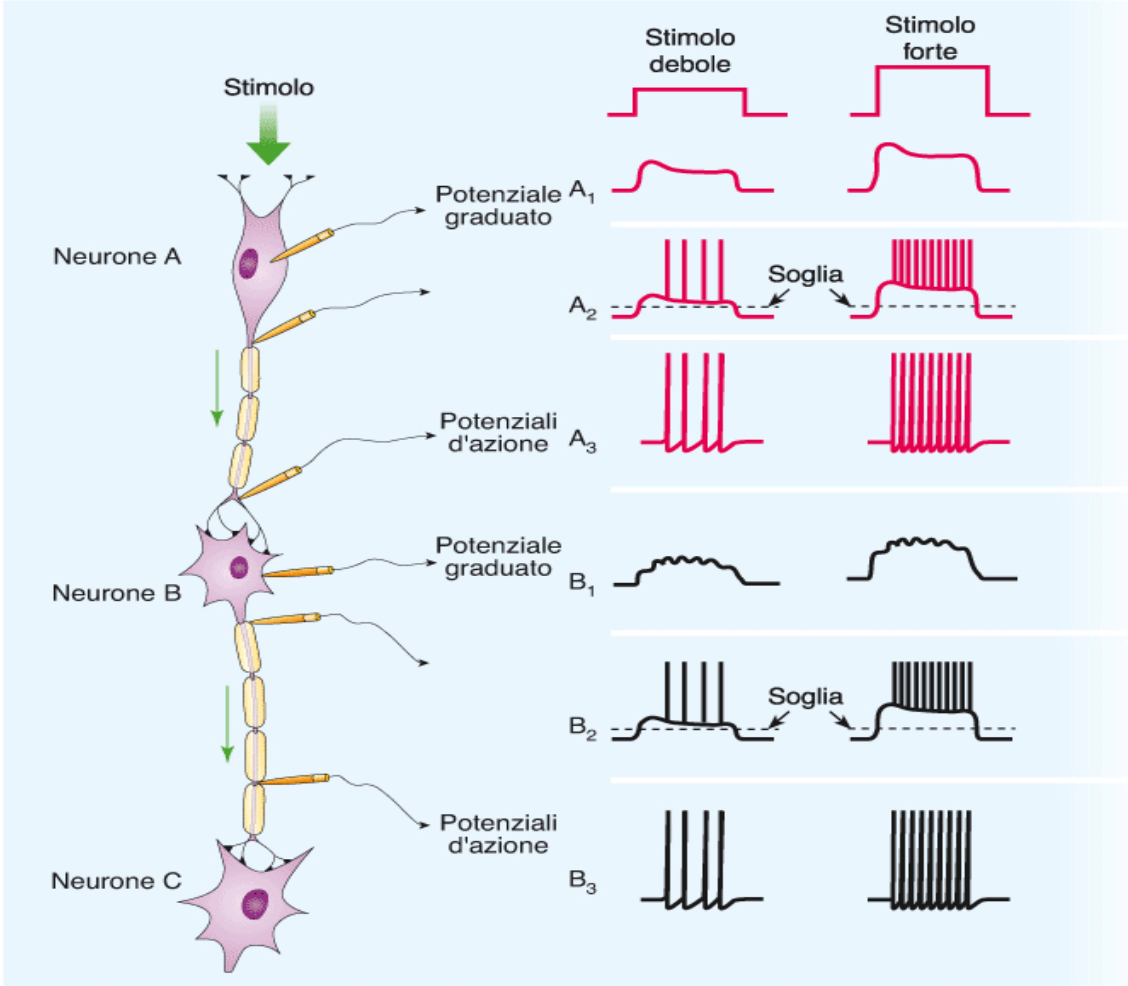


Figura 4.8

Effetto di due stimoli sopra soglia di intensità diversa. Dato che il potenziale d'azione è un fenomeno tutto o nulla, la sua ampiezza è sempre uguale, qualunque sia l'intensità dello stimolo che lo genera. I neuroni segnalano le diverse intensità di stimolazione modificando il numero di potenziali d'azione prodotti nell'unità di tempo: la frequenza dei potenziali d'azione aumenta all'aumentare dell'intensità della stimolazione. Neurone A. A₁: a livello del soma, uno stimolo debole provoca un potenziale graduato di ampiezza minore rispetto a uno stimolo forte. A₂: a livello del monticolo assonico, partono potenziali d'azione a frequenza proporzionale all'ampiezza del potenziale graduato. A₃: i potenziali d'azione vengono trasmessi alla stessa frequenza lungo tutto l'assone. Neurone B (trasmissione sinaptica del segnale). B₁: a livello del soma del neurone postsinaptico arrivano dalle terminazioni del neurone A (presinaptico) impulsi che, se a bassa frequenza, provocano un potenziale graduato di ampiezza piccola, se a frequenza elevata provocano un potenziale graduato di ampiezza grande (sommazione temporale). B₂: a livello del monticolo assonico, partono potenziali d'azione a frequenza proporzionale all'ampiezza del potenziale graduato. B₃: i potenziali d'azione vengono trasmessi alla stessa frequenza lungo tutto l'assone fino alla successiva sinapsi con il neurone C.

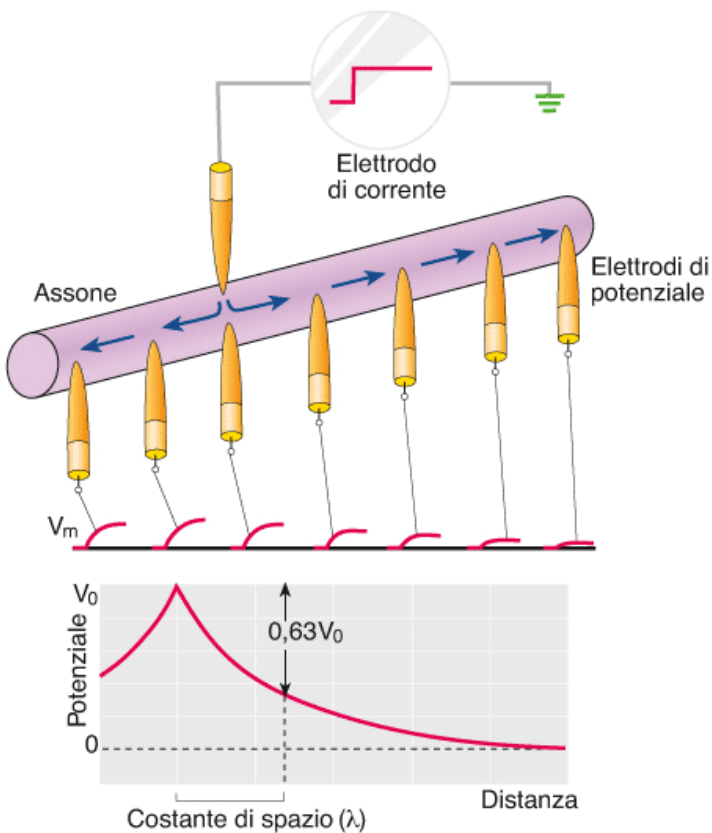


Figura 4.9

Decadimento elettrotonico di un potenziale graduato sotto soglia lungo un assone. La depolarizzazione generata dalla stimolazione decade in modo esponenziale in entrambe le direzioni dal punto di iniezione della corrente. La figura mostra come si determina la costante di spazio λ (dove l'ampiezza del potenziale decade del 63%).

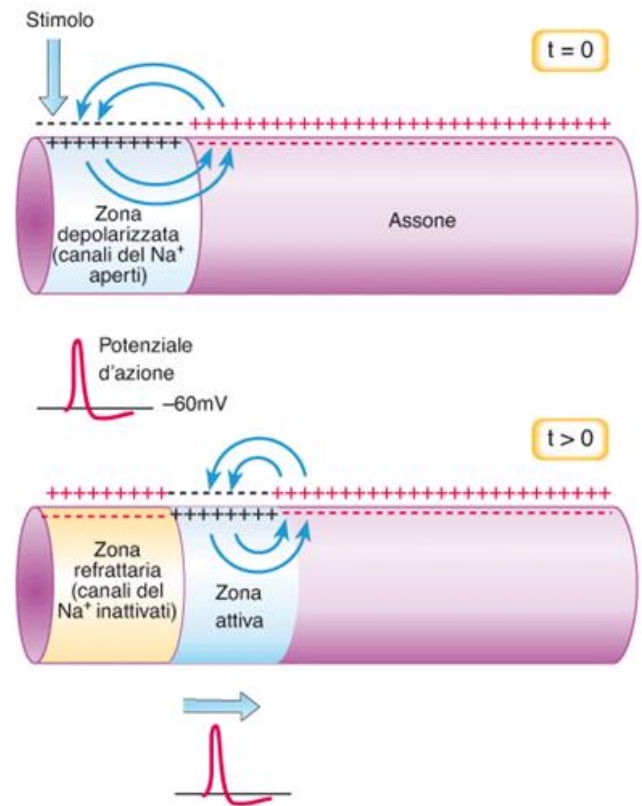
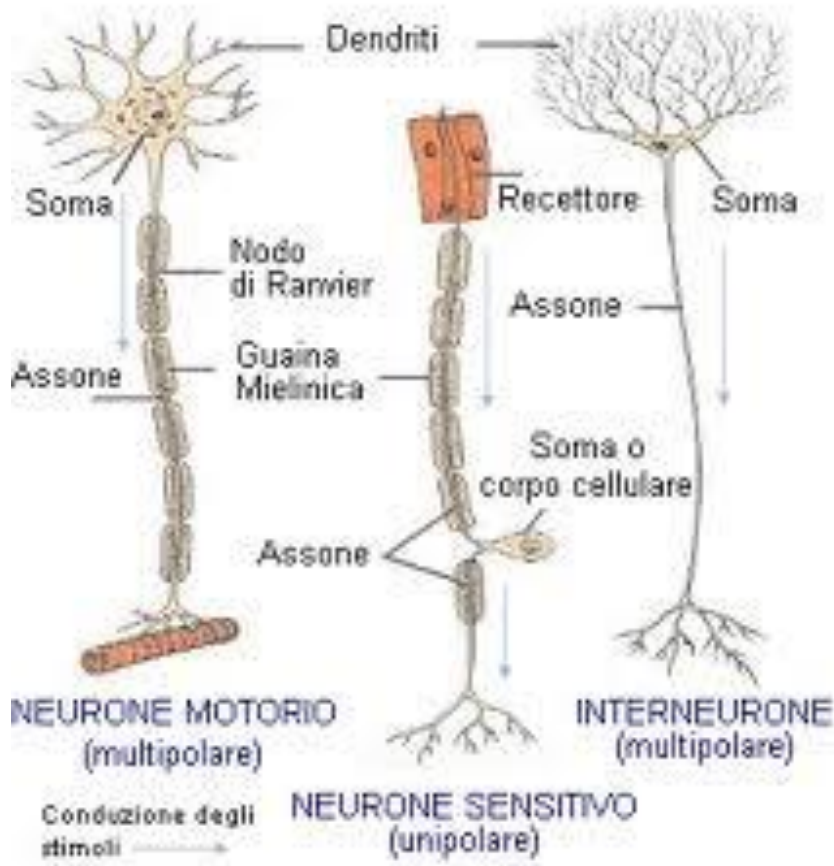
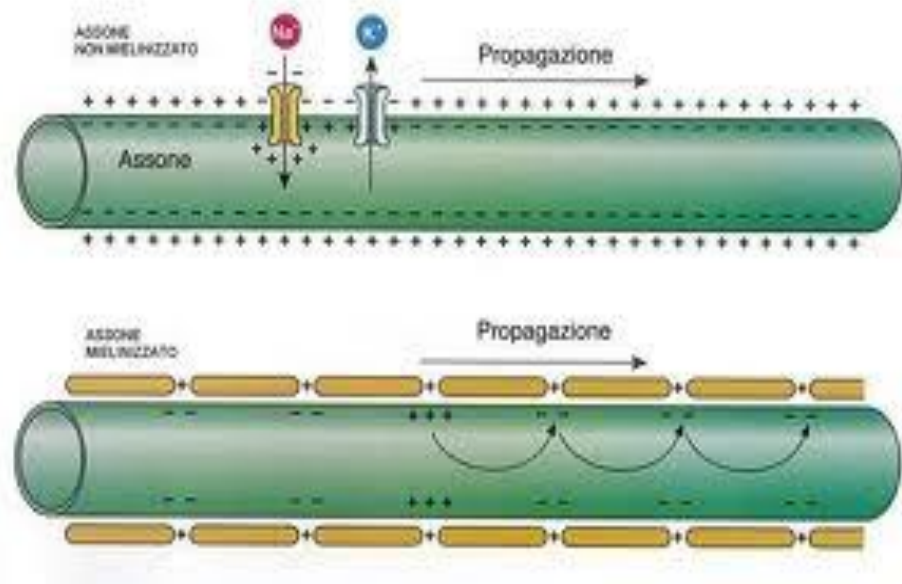
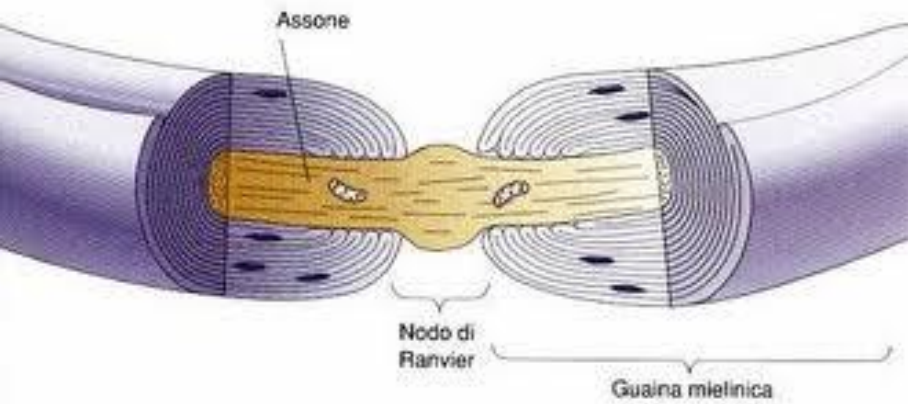
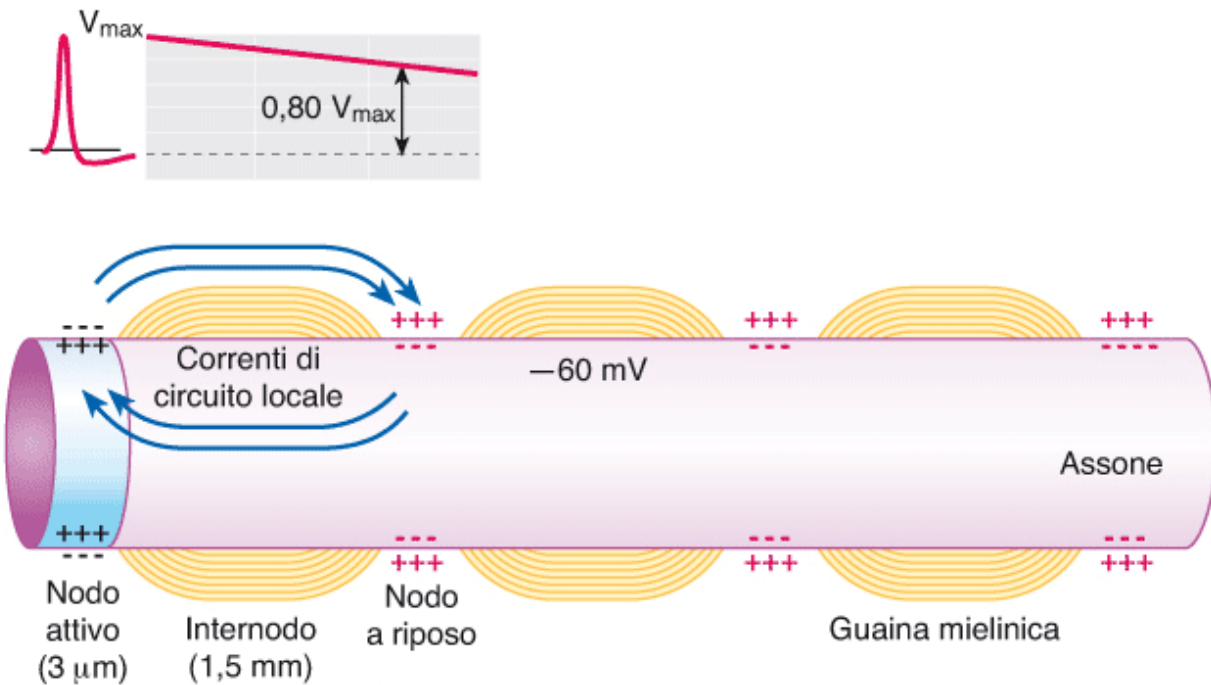


Figura 4.10

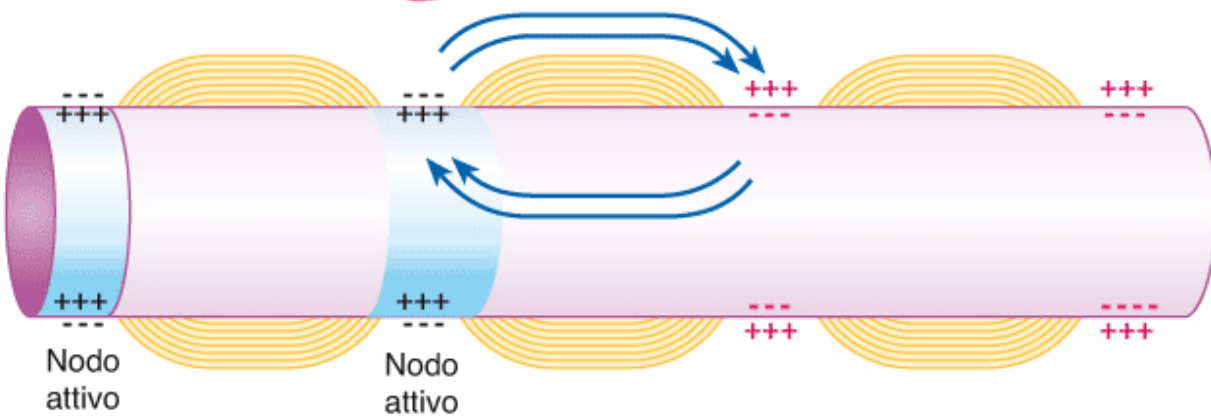
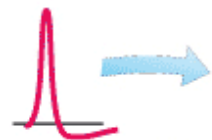
Conduzione del potenziale d'azione lungo un assone non mielinizzato. La depolarizzazione indotta dallo stimolo al tempo iniziale ($t = 0$) crea una zona attiva (depolarizzata) che dà origine a correnti di circuito locale. Queste a loro volta depolarizzano le zone a riposo adiacenti rendendole attive ($t > 0$). La zona che si era depolarizzata per prima si inattiva (diventa refrattaria) e, quindi, il potenziale d'azione può solo propagarsi soltanto verso destra come indicato.



Nodi di Ranvier e propagazione del potenziale d'azione



A



B

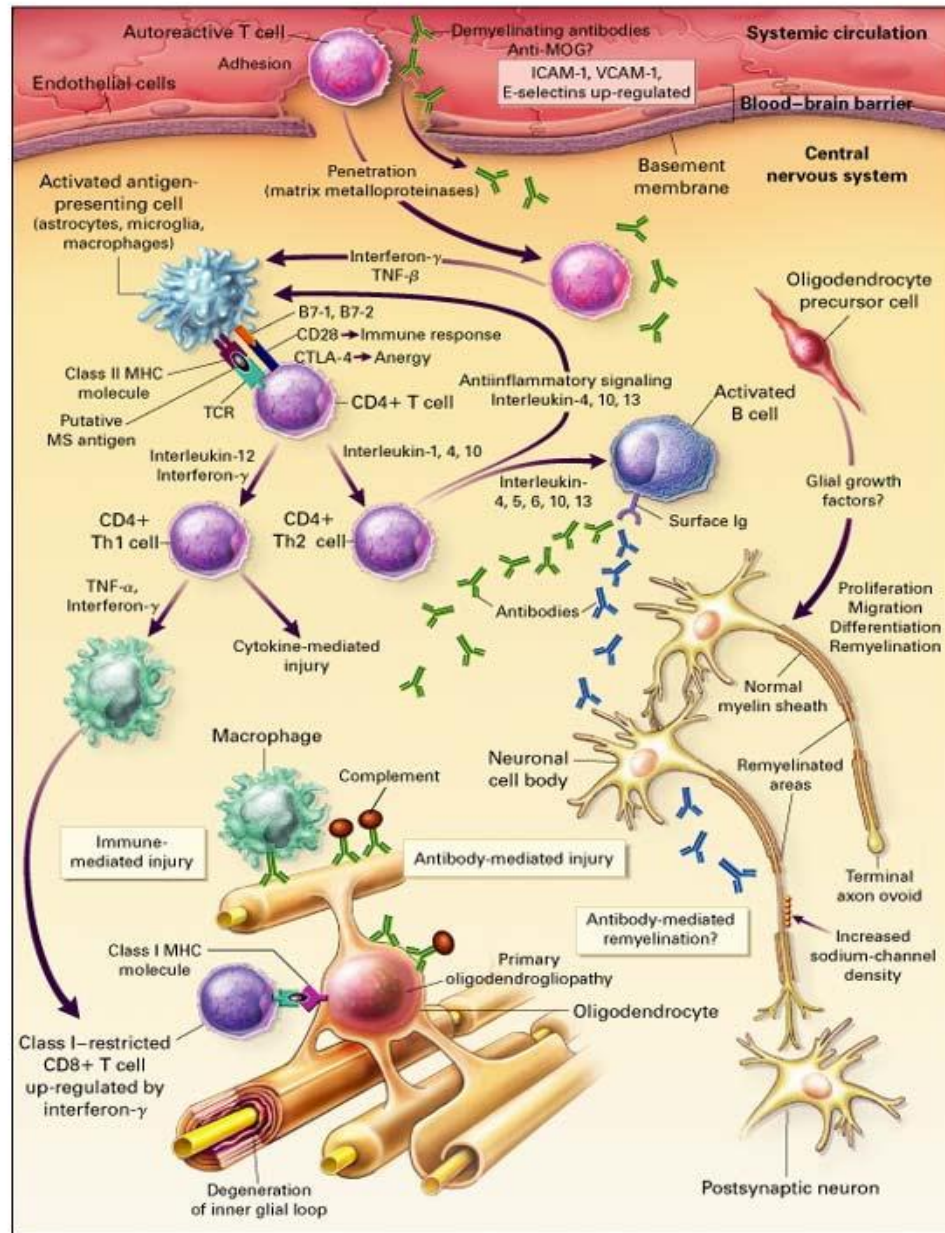
Figura 4.11

Conduzione saltatoria in un assone mielinizzato. Grazie alla guaina mielinica, il potenziale d'azione generato nel primo nodo di Ranvier raggiunge il secondo nodo con un decadimento molto piccolo. L'ampiezza della depolarizzazione a livello del secondo nodo è sufficiente ad aprire i canali voltaggio-dipendenti e, quindi, a far produrre un nuovo potenziale d'azione, che viaggerà fino al nodo successivo. In questo modo il potenziale d'azione viene condotto in maniera "saltatoria" da un nodo all'altro con un'alta velocità di conduzione.



Luciano Zocchi
PRINCIPI DI FISILOGIA
 Edises

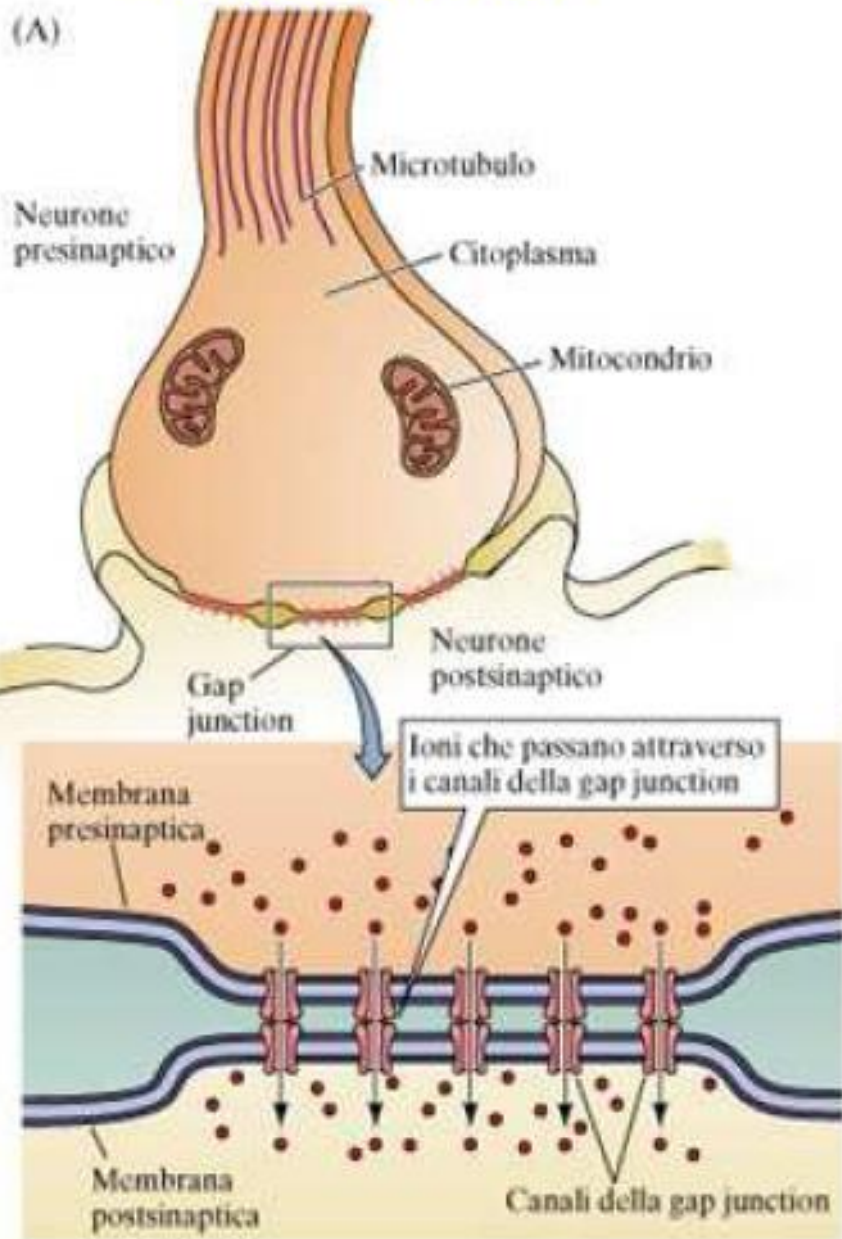
Possible Mechanisms of Injury and Repair in Multiple Sclerosis.



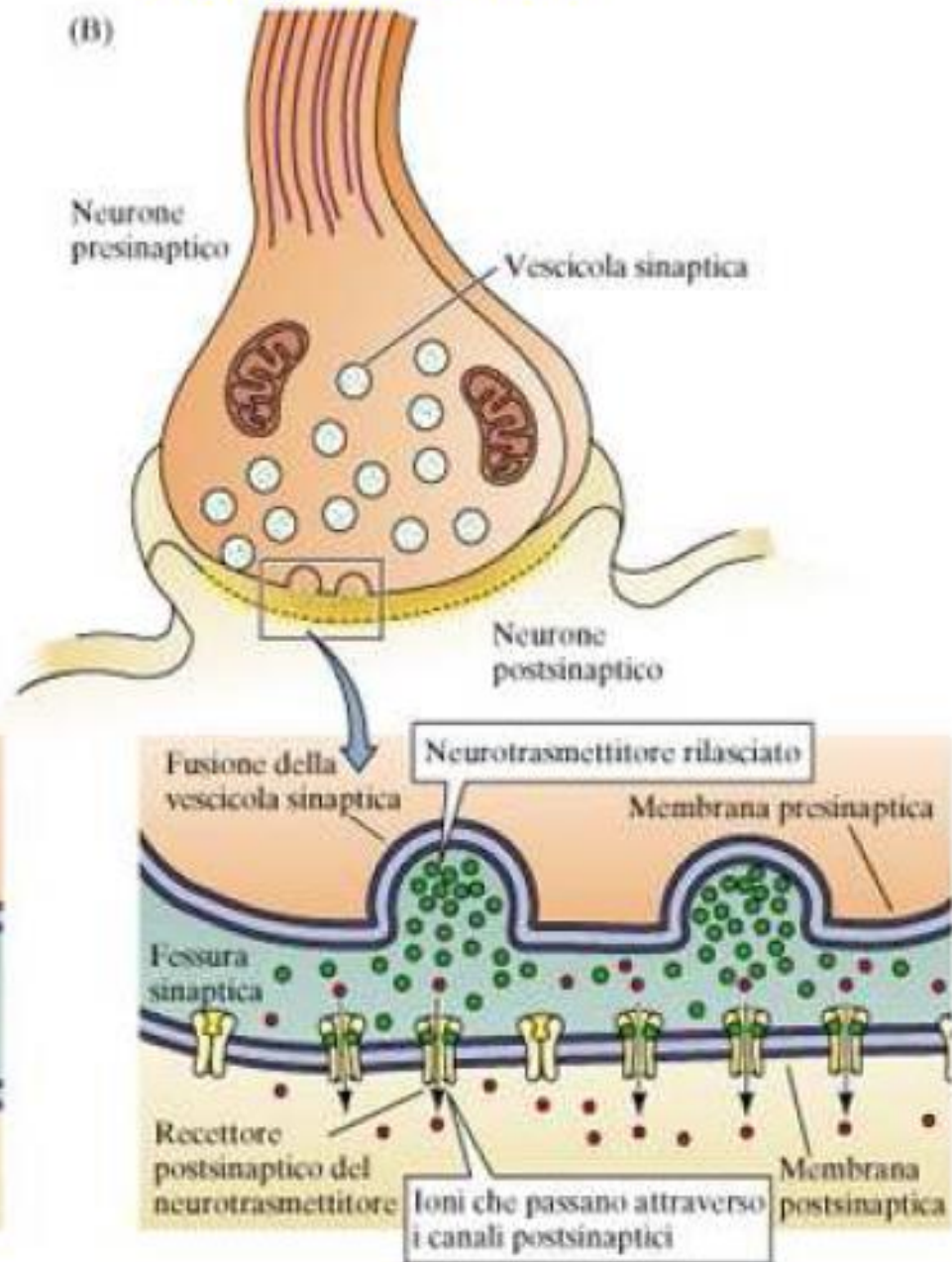
Trasmissione sinaptica: generalità

- La cellula nervosa ha la funzione di *trasferire* un segnale elettrico tra due punti dell'organismo mediante la *propagazione* non decrementale del *potenziale d'azione*
- Il segnale può essere *trasmesso* ad un'altra cellula in modo rapido e precisamente localizzato attraverso strutture di contatto specializzate: *sinapsi* o *giunzione*, se una delle due cellule non è un neurone
- La trasmissione del segnale elettrico può avvenire direttamente attraverso l'accoppiamento elettrico tra le due cellule (*sinapsi elettrica*) oppure grazie alla liberazione localizzata di un *neurotrasmettitore* da parte della terminazione neuronale all'arrivo del potenziale d'azione (*sinapsi chimica*); il prototipo di sinapsi chimica è la giunzione neuromuscolare
- La sinapsi chimica permette di produrre risposte graduate, eccitatorie o inibitorie, e con diverse caratteristiche temporali, secondo il tipo di trasmettitore impiegato, la quantità liberata e la proprietà (densità e meccanismo di transduzione) dei recettori della cellula bersaglio

Sinapsi elettrica

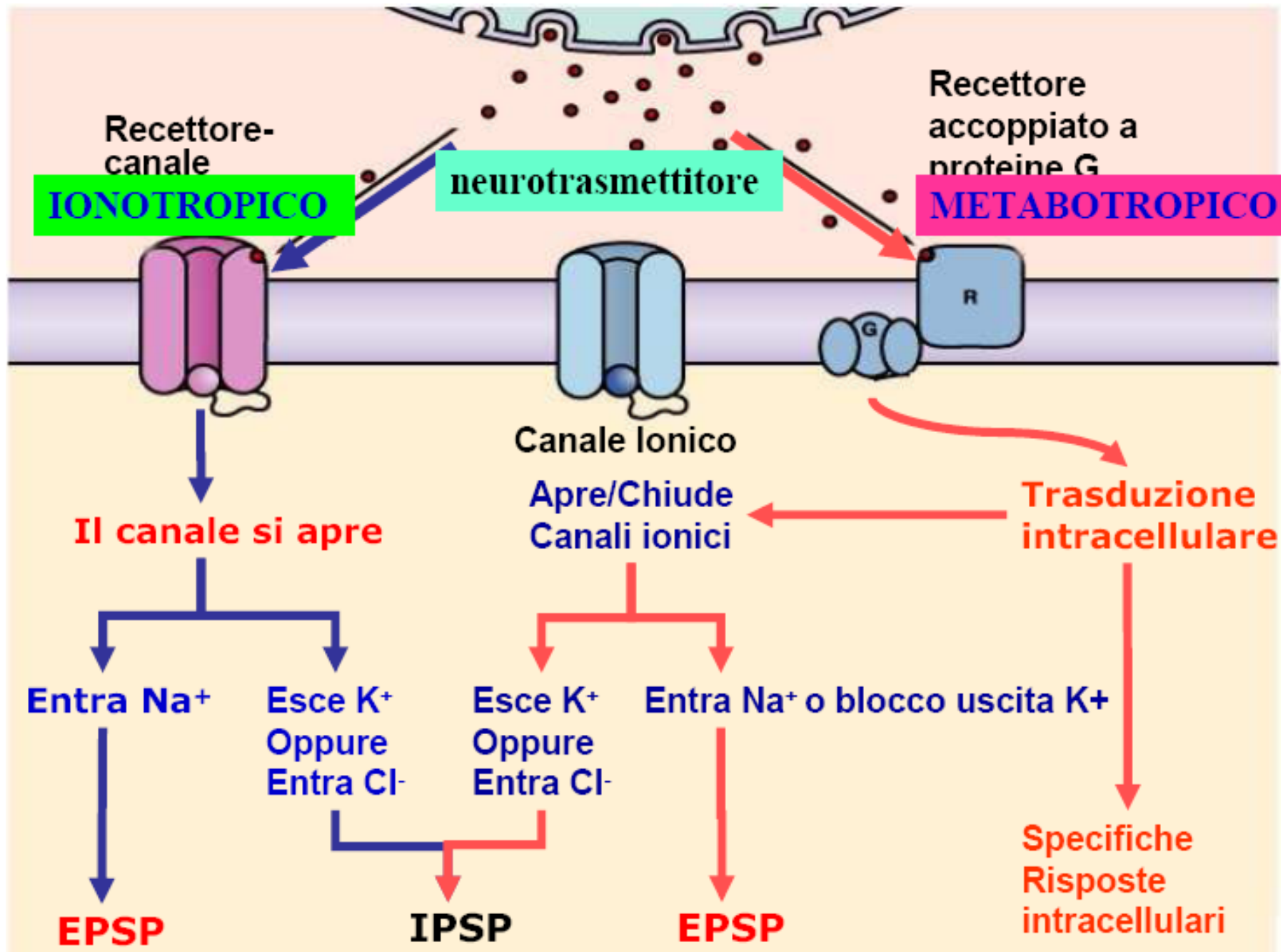


Sinapsi chimica

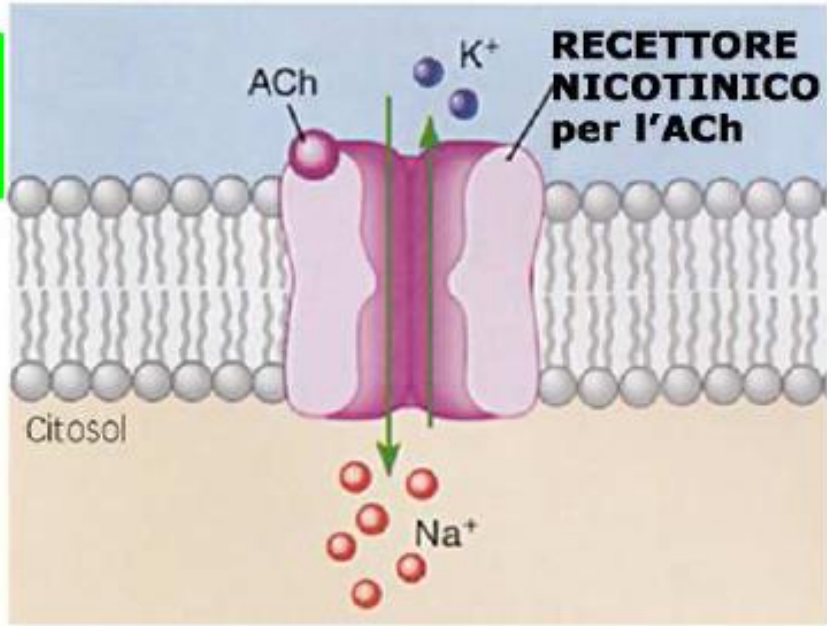


Trasmissione sinaptica: generalità

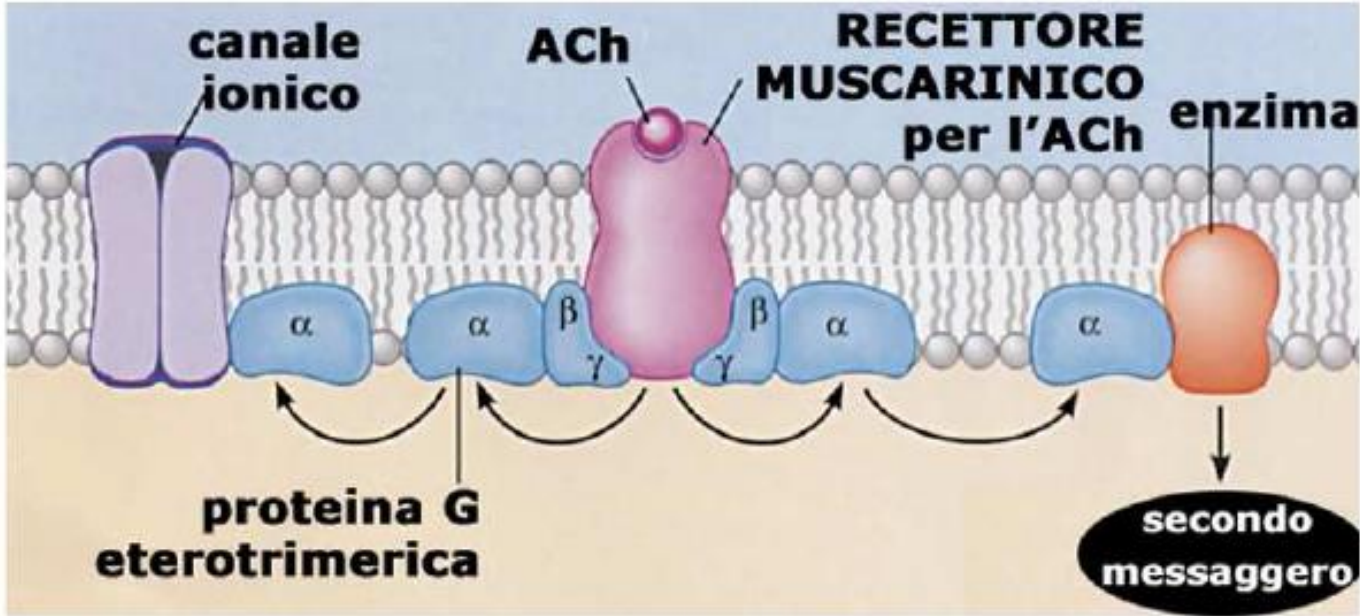
- Nella sinapsi chimica il neurotrasmettitore viene liberato in pacchetti multimolecolari di dimensioni relativamente costanti (**quanti**) e sincrona, e produce una corrente sinaptica nella cellula bersaglio, attivando **recettori-canale (ionotropici)** o recettori che avviano risposte biochimiche intracellulari (**metabotropici**)
- Si distinguono **neurotrasmettitori classici** (amine e aminoacidi sintetizzati localmente nella terminazione di cellule nervose: acetilcolina, acido γ -aminobutirrico o GABA, glutammato, glicina, istamina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, purine) e **trasmettitori peptidici** (oppioidi endogeni, sostanza P, endocannabinoidi)
- I neurotrasmettitori classici possono produrre direttamente risposte elettriche eccitatorie o inibitorie (sinapsi rapide) o attivare recettori accoppiati a proteine G, che avviano risposte biochimiche nella cellula bersaglio attraverso la produzione di secondi messaggeri e l'eventuale fosforilazione di proteine
- I trasmettitori peptidici agiscono solo in questo modo e vengono detti neuromodulatori, producendo risposte elettriche lente e prolungate



Recettore ionotropico



Recettore metabotropico

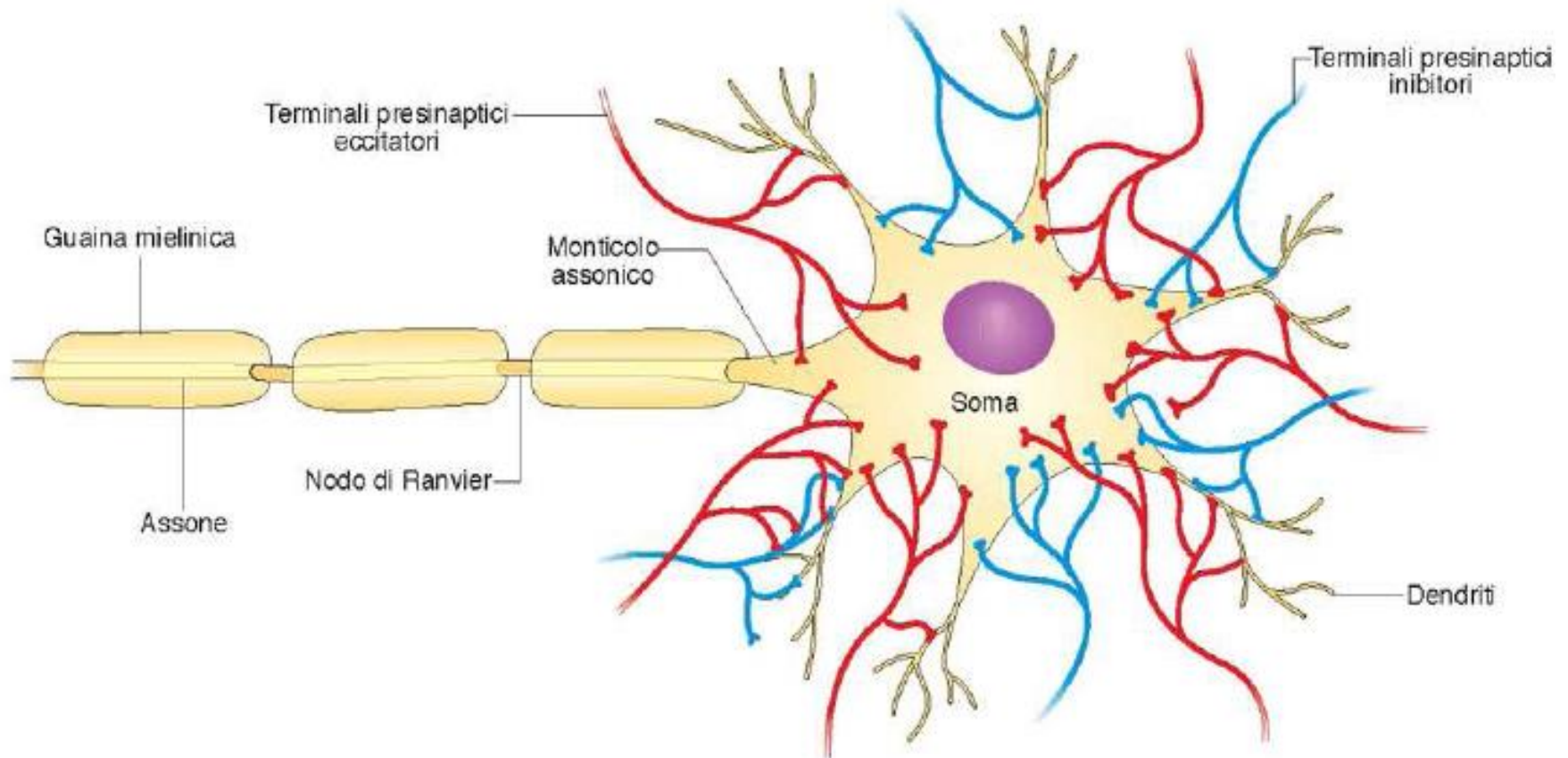


Trasmissione sinaptica: generalità

- La ricchezza e versatilità del processo di trasmissione sinaptica chimica permette un calcolo fine, complesso e sofisticato dei segnali in arrivo da parte del neurone bersaglio (**integrazione sinaptica**). Il neurone non solo integra segnali elettrici in arrivo operando come **elaboratore di informazione**, ma contemporaneamente traduce l'insieme dei segnali biochimici in arrivo in modificazioni (momentanee o persistenti) del proprio ambiente interno e del corredo di canali, recettori e trasduttori (**plasticità neuronale e sinaptica**), operando così come un sistema di registrazione che altera il suo stesso modo di elaborare l'informazione in funzione dell'attività pregressa: questa è la base dell'**apprendimento** e della **memoria**
- La versatilità del sistema è accresciuta dalla complessità della rete dei contatti sinaptici, dalla presenza di sinapsi sugli assoni e sulle terminazioni (che regolano la liberazione di neurotrasmettitori), dalla presenza di recettori extrasinaptici e presinaptici ed infine dal ruolo delle cellule gliali che possono contribuire a regolare la produzione di neurotrasmettitori e la loro diffusione e rimozione dallo spazio sinaptico

Sinapsi tra neuroni. Convergenza sul soma e sui dendriti di un neurone postsinaptico di sinapsi **eccitatorie** ed **inibitorie**

INTEGRAZIONE SINAPTICA



SINAPSI ELETTRICHE

- Nelle sinapsi elettriche il citoplasma della membrana della cellula presinaptica si trova in stretto contatto con quella della cellula postsinaptica attraverso canali ionici specializzati – **gap junction** - che consentono il flusso della corrente da una cellula all'altra
- Alcune sinapsi conducono gli stimoli in **entrambe le direzioni**, mentre altre solo in **una direzione: sinapsi rettificanti**
- Il grado di conduttività della sinapsi dipende dalla resistenza della membrana e dalla grandezza delle superfici di contatto tra gli elementi pre- e postsinaptici
- L'accoppiamento elettrico è assicurato da due emicanali proteici chiamati connessioni in contatto reciproco diretto; ogni connessione è costituito da sei subunità – connessine – che delimitano un poro centrale a debole selettività ionica che mette in comunicazione il citoplasma delle cellule attigue
- L'apertura o chiusura delle sinapsi elettriche è soggetta a modulazione da parte del pH, di ioni calcio, di nucleotidi ciclici

SINAPSI ELETTRICHE

- **L'accoppiamento elettrico attraverso i connessioni permette la propagazione efficiente e rapida del potenziale d'azione e la sincronizzazione di un gran numero di cellule all'interno della rete nervosa**
- **Questo avviene nel muscolo cardiaco dove le fibre muscolari, accoppiate elettricamente, si contraggono simultaneamente**
- **Le sinapsi elettriche assicurano il passaggio di piccole molecole (ATP, c-AMP, c-GMP), calcio e piccoli peptidi , importanti per la trasduzione ed il trasferimento dei segnali nervosi**
- **La velocità di propagazione del segnale nelle sinapsi elettriche riveste particolare importanza nelle reazioni di fuga dell'animale**
- **Nel SNC gli interneuroni GABAergici di corteccia ed ippocampo comunicano tra loro mediante sinapsi elettriche; ciò determina la sincronizzazione dell'attività di vaste popolazioni neuronali appartenenti a domini funzionali diversi, di fondamentale importanza nei processi cognitivi superiori**

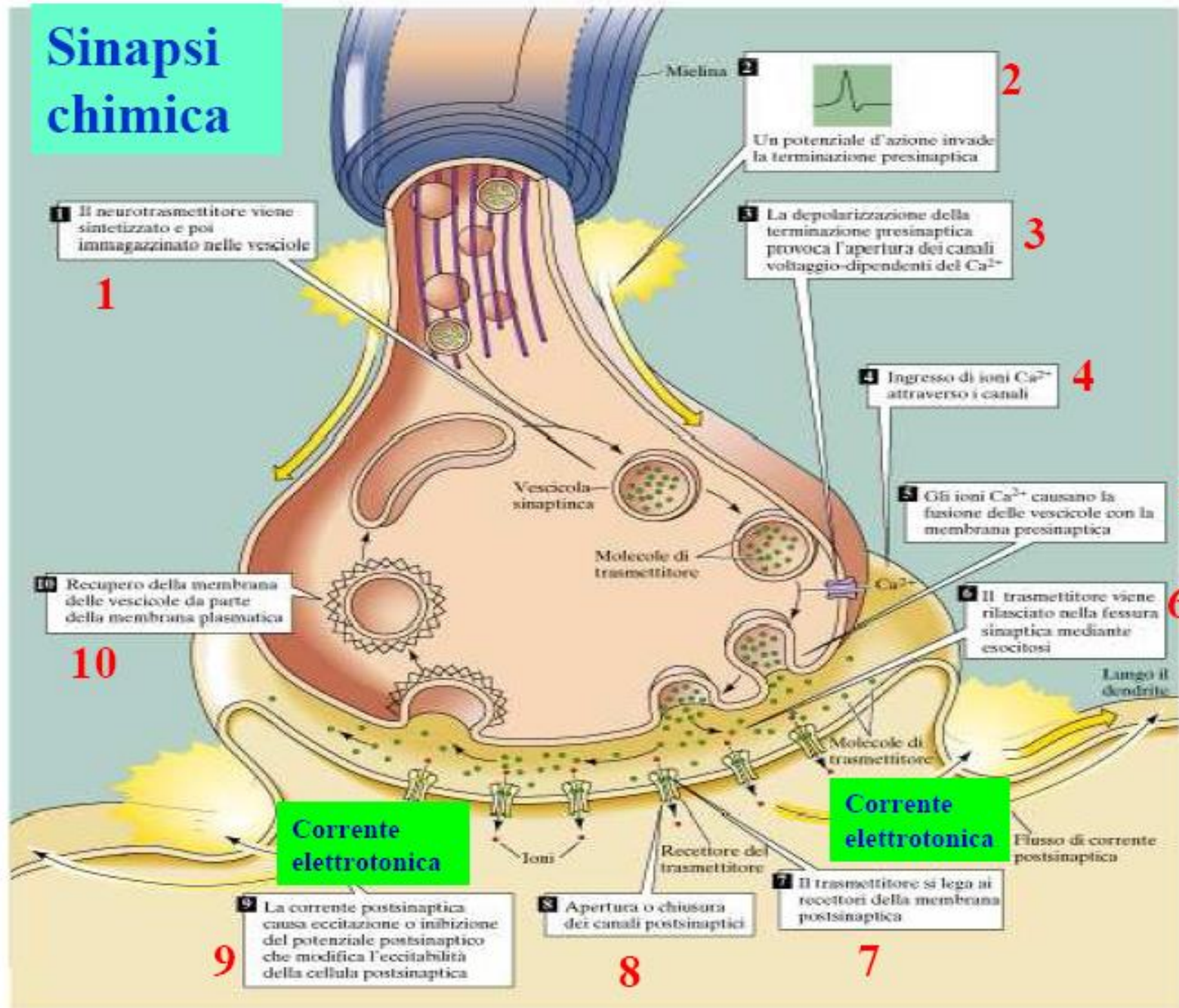
SINAPSI CHIMICHE

- Le sinapsi chimiche possono essere rapide o lente. L'arrivo di un potenziale d'azione al terminale assonico depolarizza la membrana presinaptica facendo entrare calcio e causando esocitosi e liberazione di neurotrasmettitori dalle vescicolesinaptiche
- Nel caso di sinapsi chimiche rapide, il neurotrasmettitore liberato attraversa il vallo sinaptico e si lega ai recettori-canali presenti sulla membrana postsinaptica causandone una modificazione conformazionale e conseguente apertura di canali ionici. Questo determina un certo ritardo della risposta sinaptica e pertanto la trasmissione del segnale è più lenta rispetto alle sinapsi elettriche (< 1 ms). Il flusso di cationi o anioni induce una depolarizzazione o iperpolarizzazione della membrana postsinaptica avvicinandola o allontanandola rispettivamente dalla soglia per la generazione di un potenziale d'azione
- Lo ione calcio è indispensabile per la liberazione dei neurotrasmettitori, che vengono liberati sotto forma di pacchetti multi-molecolari detti quanti, corrispondenti al contenuto di una vescicola

SINAPSI CHIMICHE

- In condizioni di riposo le terminazioni nervose liberano quanti di neurotrasmettitore in modo spontaneo e casuale, generando i cosiddetti potenziali in miniatura. Il potenziale d'azione sincronizza in un tempo molto breve la liberazione contemporanea di neurotrasmettitori da diversi siti di liberazione (da uno a diversi centinaia di quanti, nei diversi siti)
- Nel caso di sinapsi chimiche di tipo lento , il neurotrasmettitore si lega a recettori di membrana di tipo metabotropico, la cui attivazione induce risposte biochimiche intracellulari e l'attivazione indiretta di canali di membrana da parte di proteine G o secondi messaggeri
- Nel sistema nervoso centrale le terminazioni nervose possono formare sinapsi en passant o terminare mediante bottoni sinaptici sulle spine dendritiche, sul soma o sugli assoni delle cellule bersaglio. Le zone attive sono in genere molto meno numerose che alla giunzione neuromuscolare

Sinapsi chimica



SINAPSI CHIMICHE - neurotrasmettitori

- **Per essere considerato un neurotrasmettitore una sostanza deve essere sintetizzata ed immagazzinata nelle vescicole sinaptiche; dopo essere stato liberato in seguito a impulso nervoso in quantità sufficienti a produrre una risposta sinaptica, il neurotrasmettitore deve essere riconosciuto da proteine specializzate presenti sulla membrana postsinaptica (recettori) prima di venire rapidamente rimosso sia per diffusione che per ricaptazione**
- **L'acetilcolina è il neurotrasmettitore della giunzione neuromuscolare. Nel SNC l'acetilcolina liberata nella corteccia e nell'ippocampo da fibre colinergiche provenienti dal nucleo basale, dalla benderelle diagonale di Broca e dai nuclei del setto svolge un ruolo essenziale nei processi cognitivi (ruolo alterato nella m. di Alzheimer)**
- **La dopamina è il principale trasmettitore dei gruppi neuronali del mesencefalo; è contenuta nelle cellule dopaminergiche della sostanza nera, che proiettano ai gangli della base e sono coinvolti nella programmazione dei movimenti, e quelli dell'area ventromediale, da cui origina il sistema mesolimbico (vie della gratificazione)**

Neurotrasmettitori

```
graph TD; NT[Neurotrasmettitori] --> A[Acetilcolina]; NT --> AB[Amine aromatiche o Biogene]; NT --> AA[Aminoacidi]; NT --> ATP[ATP/Adenosina]; NT --> P[Peptidi]; AB --> D[Dopamina]; AB --> AD[Adrenalina]; AB --> NA[Noradrenalina]; AB --> S[Serotonina]; AA --> G[Glicina]; AA --> AAc[Ac. Aspartico]; AA --> AG[Ac. Glutammico]; AA --> GAM[Ac. γ-Amminobutirrico];
```

Acetilcolina

ATP/Adenosina

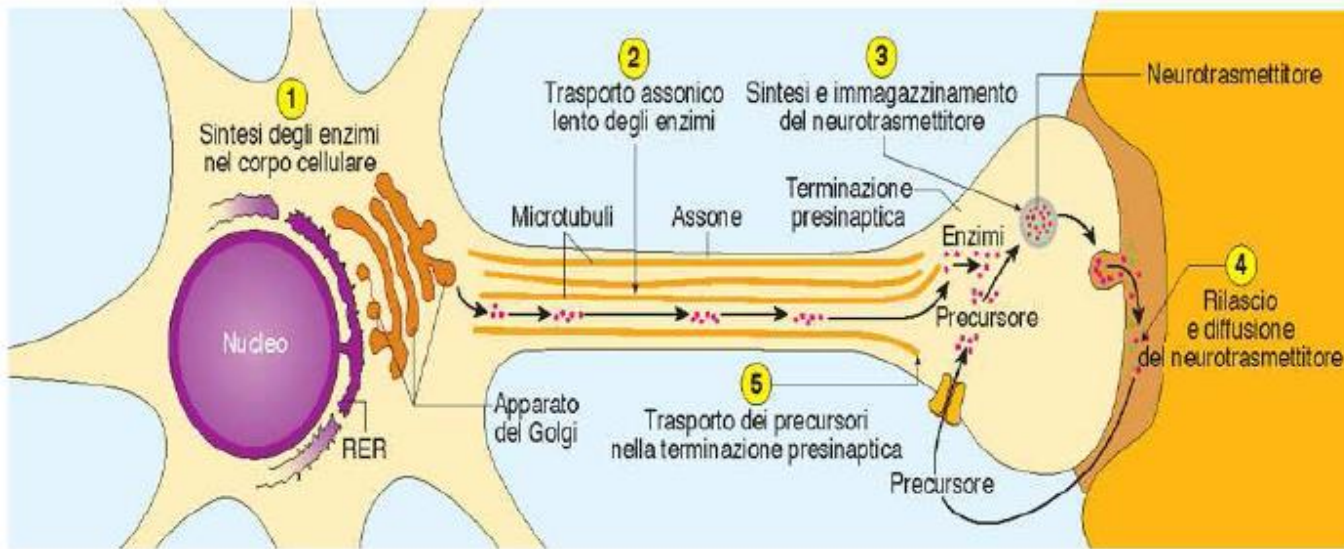
Amine aromatiche o Biogene

Dopamina
Adrenalina
Noradrenalina
Serotonina

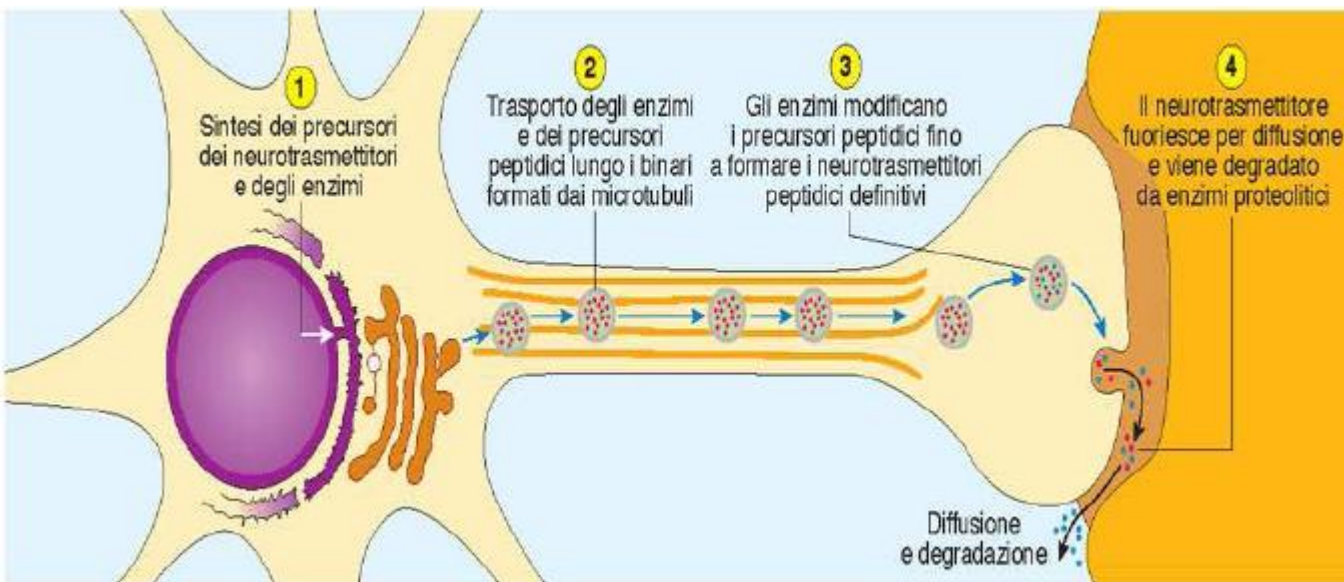
Peptidi

Aminoacidi

Glicina
Ac. Aspartico
Ac. Glutammico
Ac. γ -Amminobutirrico

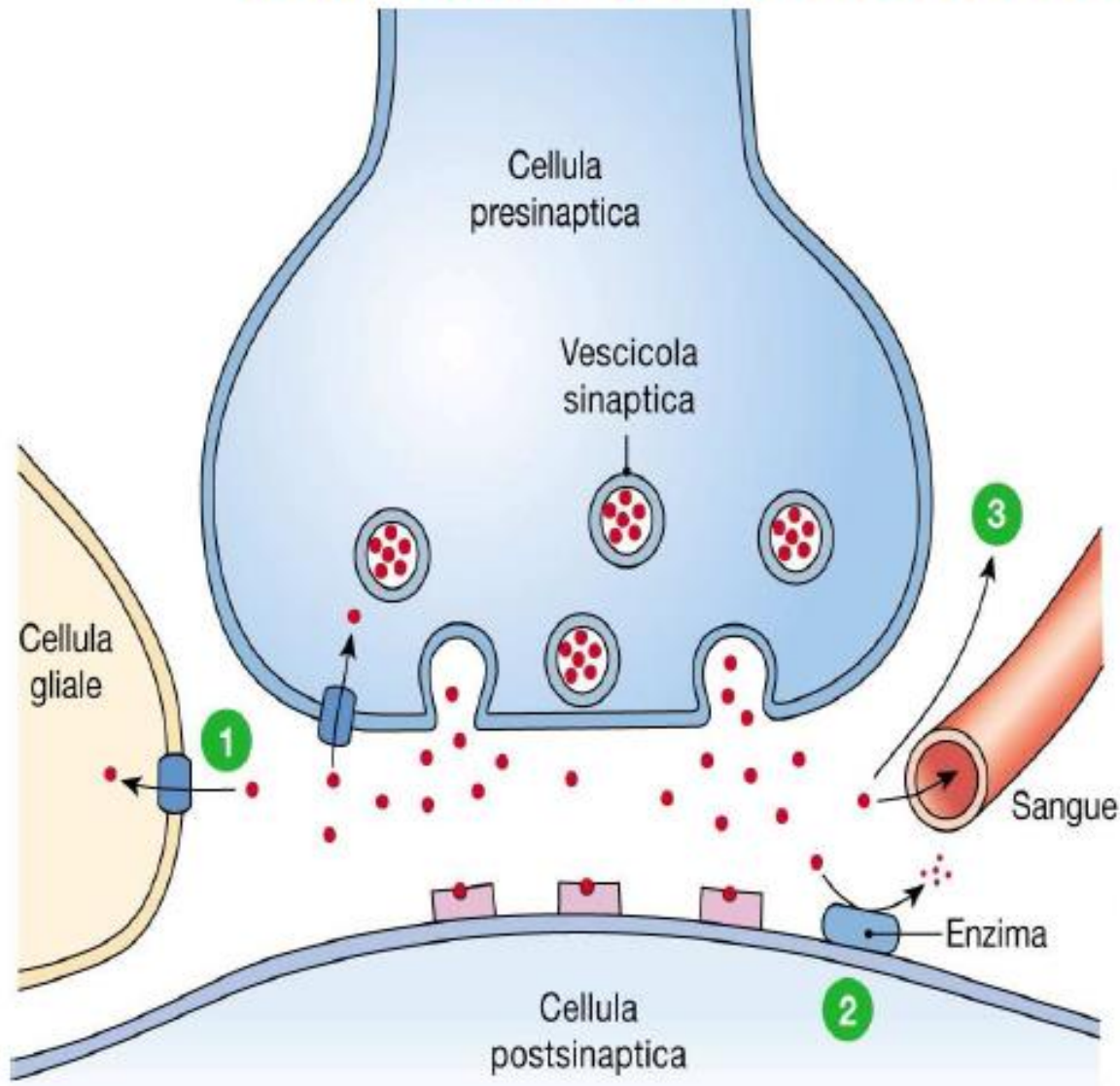


Sintesi e rilascio dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare



Sintesi e trasporto assonico dei neurotrasmettitori peptidici;

Inattivazione dei neurotrasmettitori



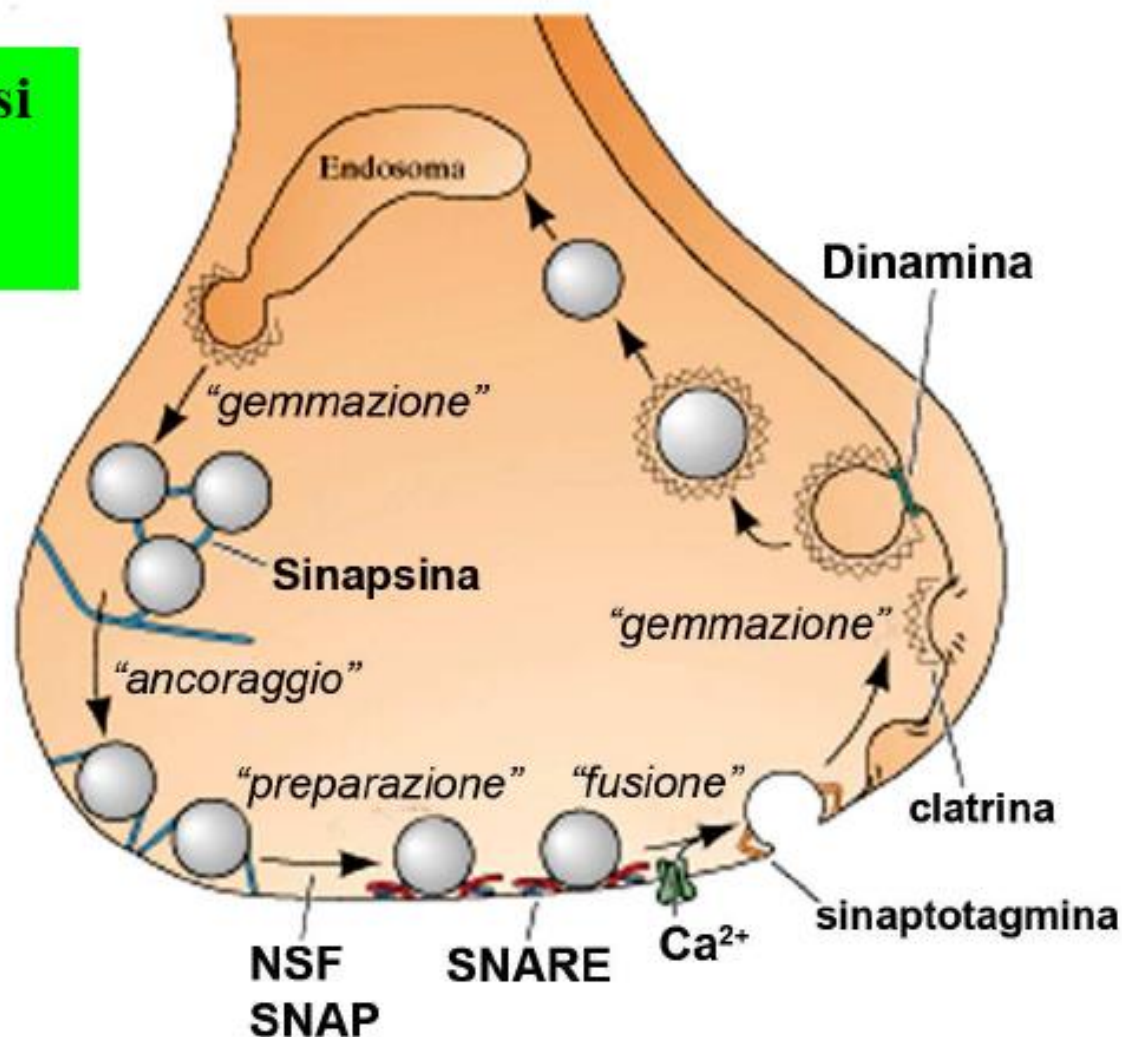
1 I neurotrasmettitori possono rientrare nei terminali assonali per essere riutilizzati, oppure essere captati all'interno delle cellule gliali.

2 Alcuni neurotrasmettitori vengono inattivati da enzimi.

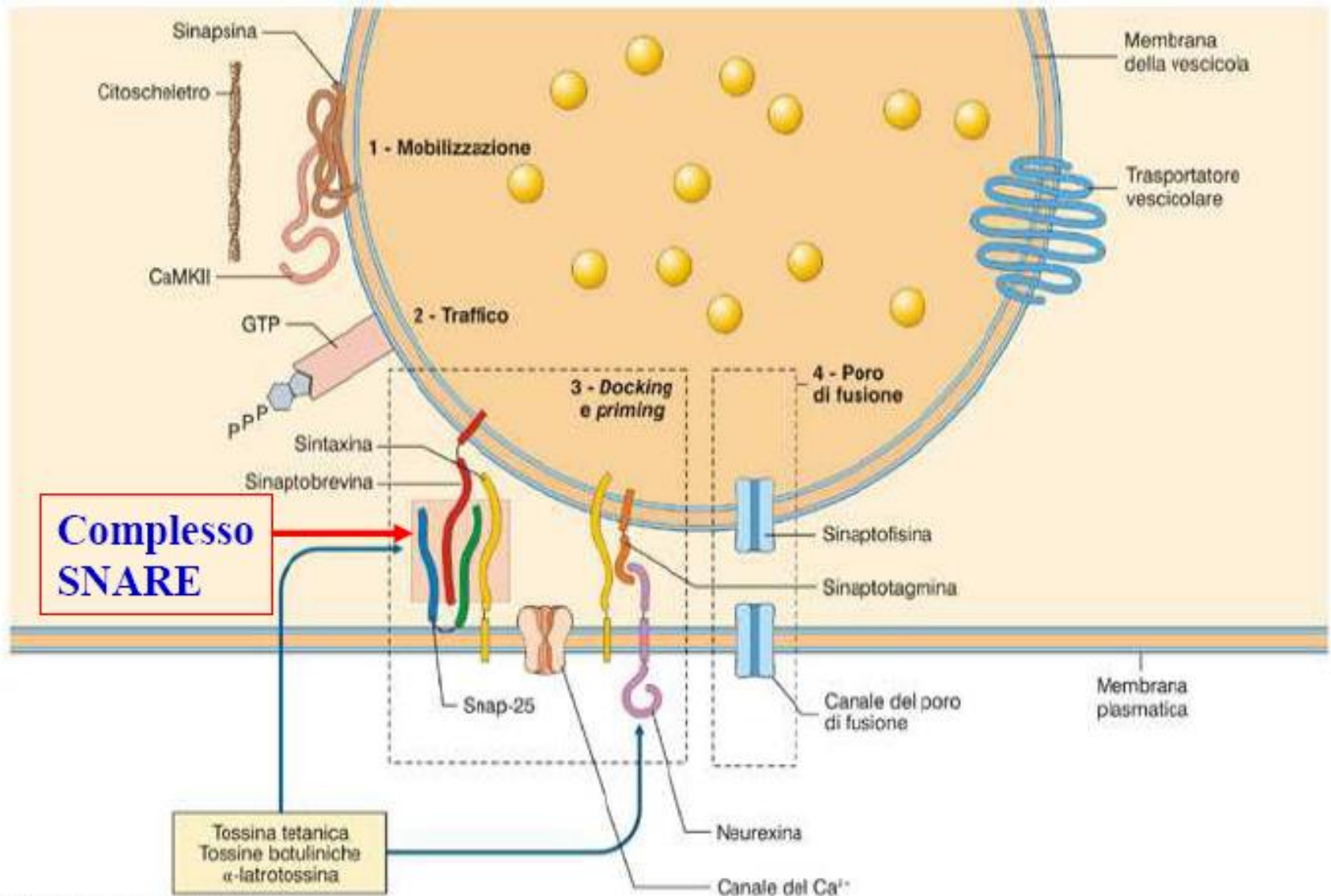
3 Alcuni neurotrasmettitori possono diffondere fuori dalla fessura sinaptica.

Meccanismi molecolari del rilascio dei neurotrasmettitori proteine implicate nel ciclo delle vescicole sinaptiche

Ciclo eso-endocitosi delle vescicole sinaptiche



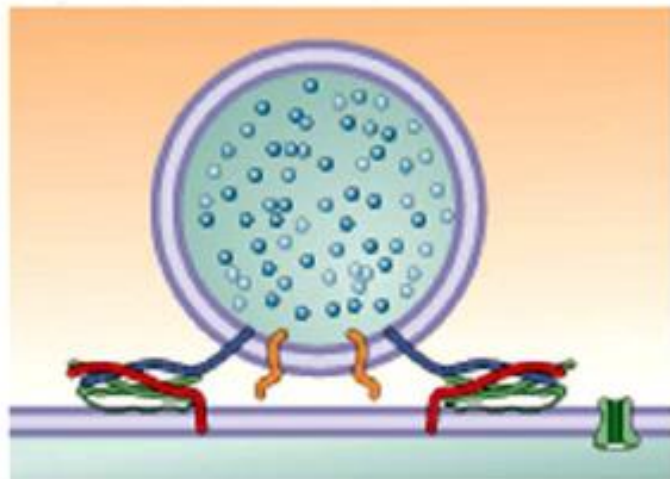
Fasi della esocitosi



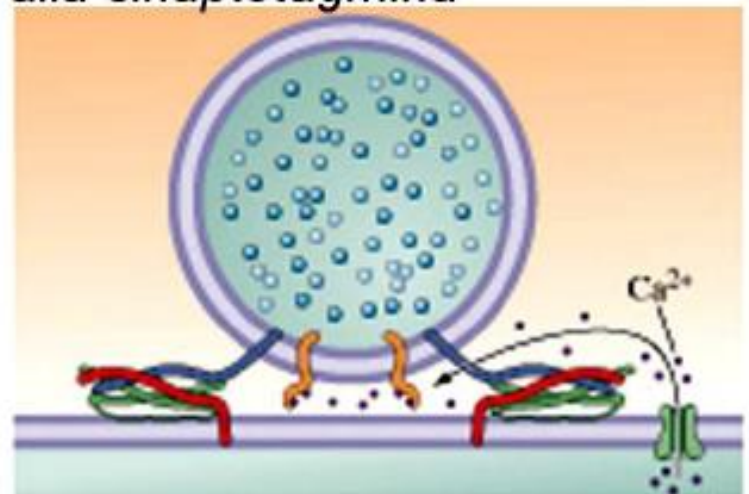
1. la vescicola si ancora



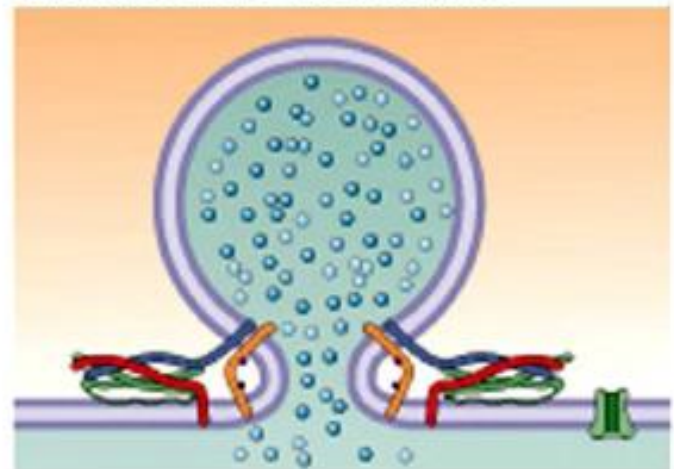
2. si formano i complessi SNARE per tirare le membrane



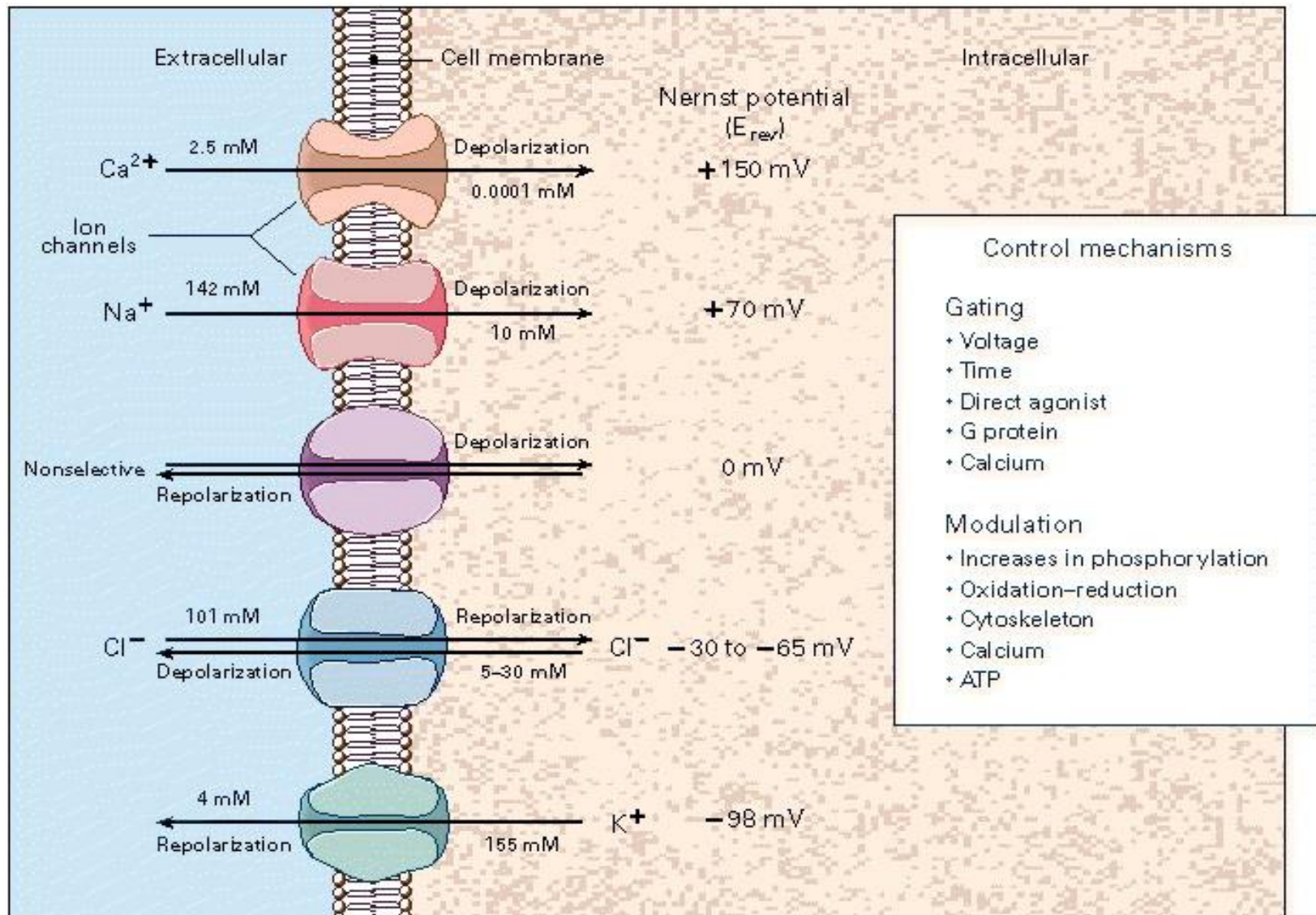
3. il Ca²⁺ che entra si lega alla sinaptotagmina



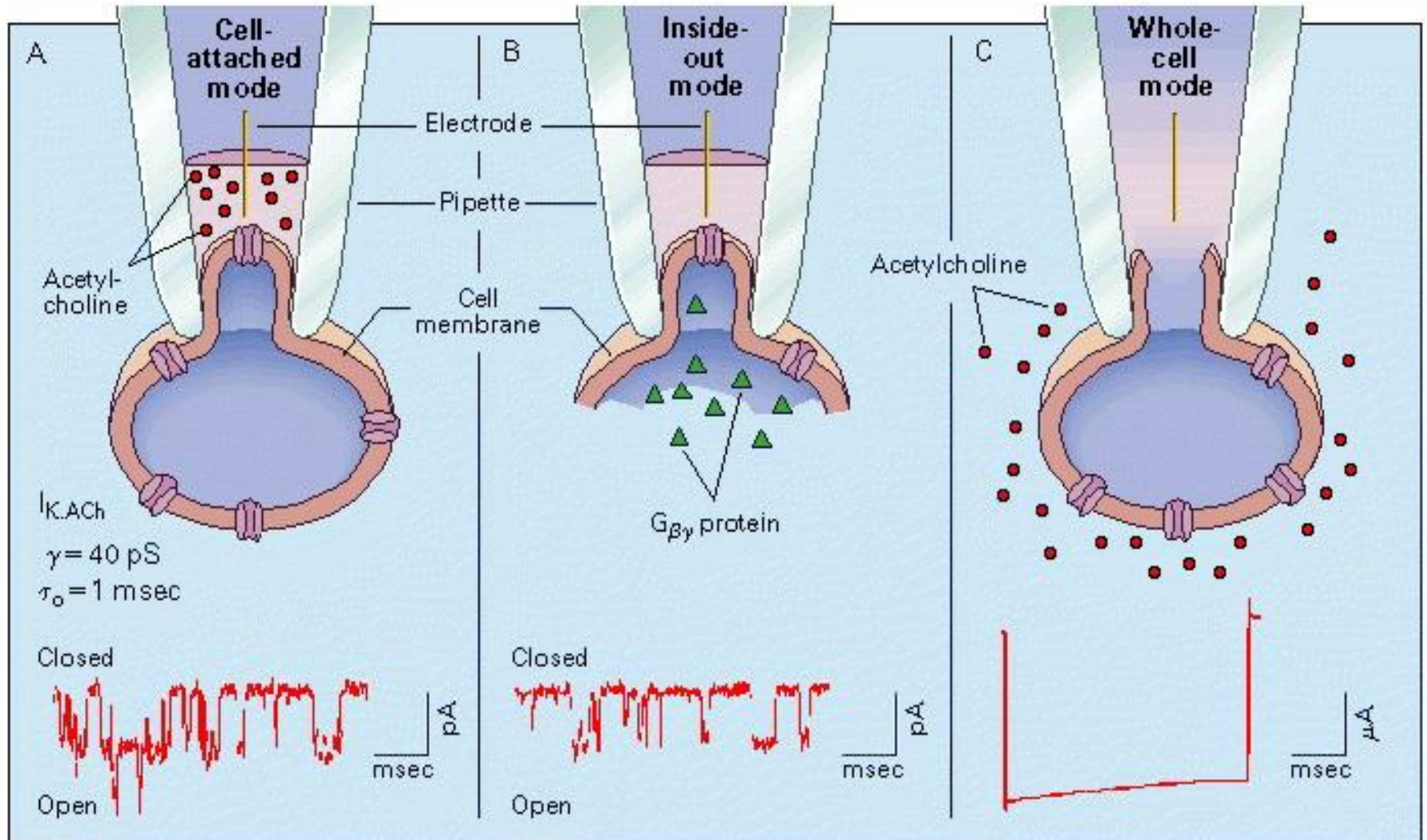
4. la sinaptotagmina che ha legato il Ca²⁺ catalizza la fusione delle membrane



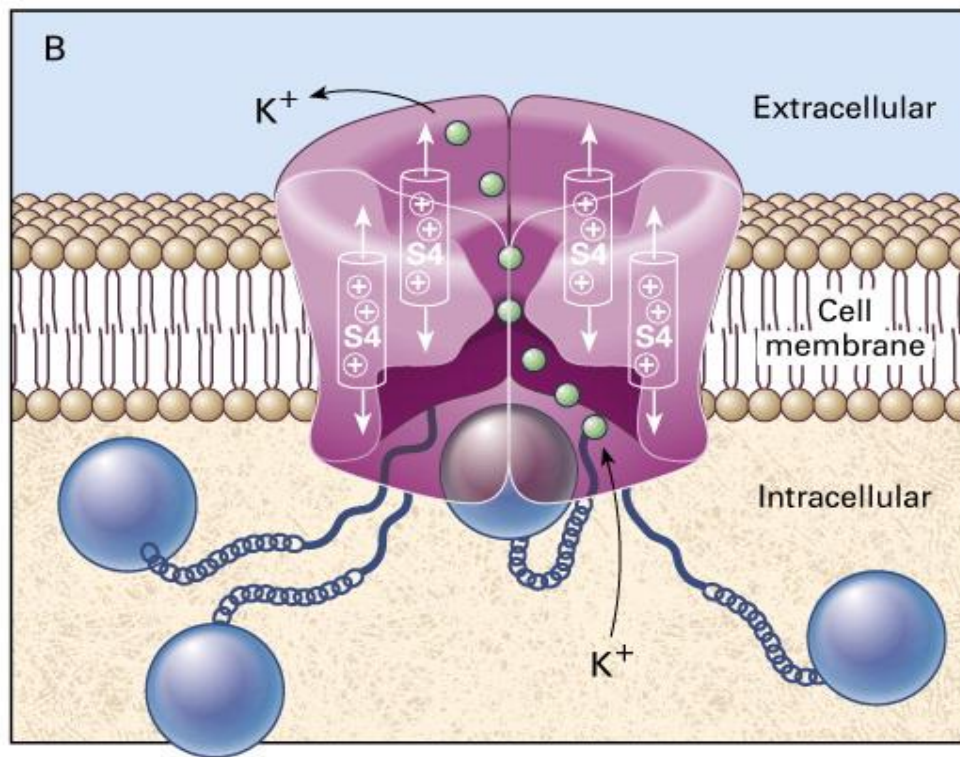
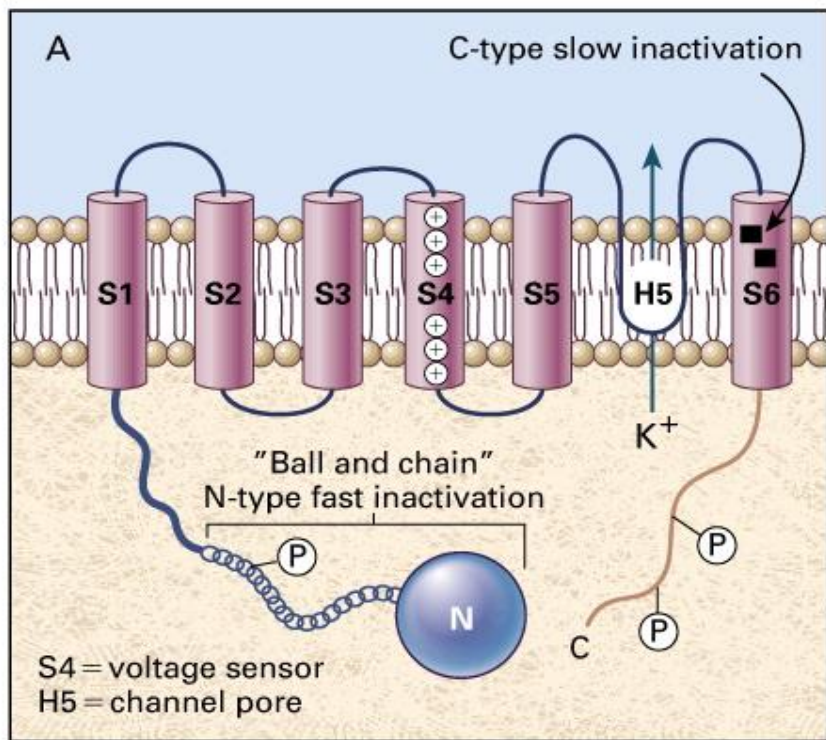
Physiology of Ion Channels.



Patch-Clamp Measurement of Ion-Channel Activity, with the Acetylcholine-Sensitive Potassium Channel ($I_{K,ACh}$) Used as an Example.



Structure of Ion Channels.



Ackerman MJ, Clapham DE. *N Engl J Med* 1997;336:1575-1586.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Mechanisms of Action of Anti-EGFR Drugs in Cancer Cells.

